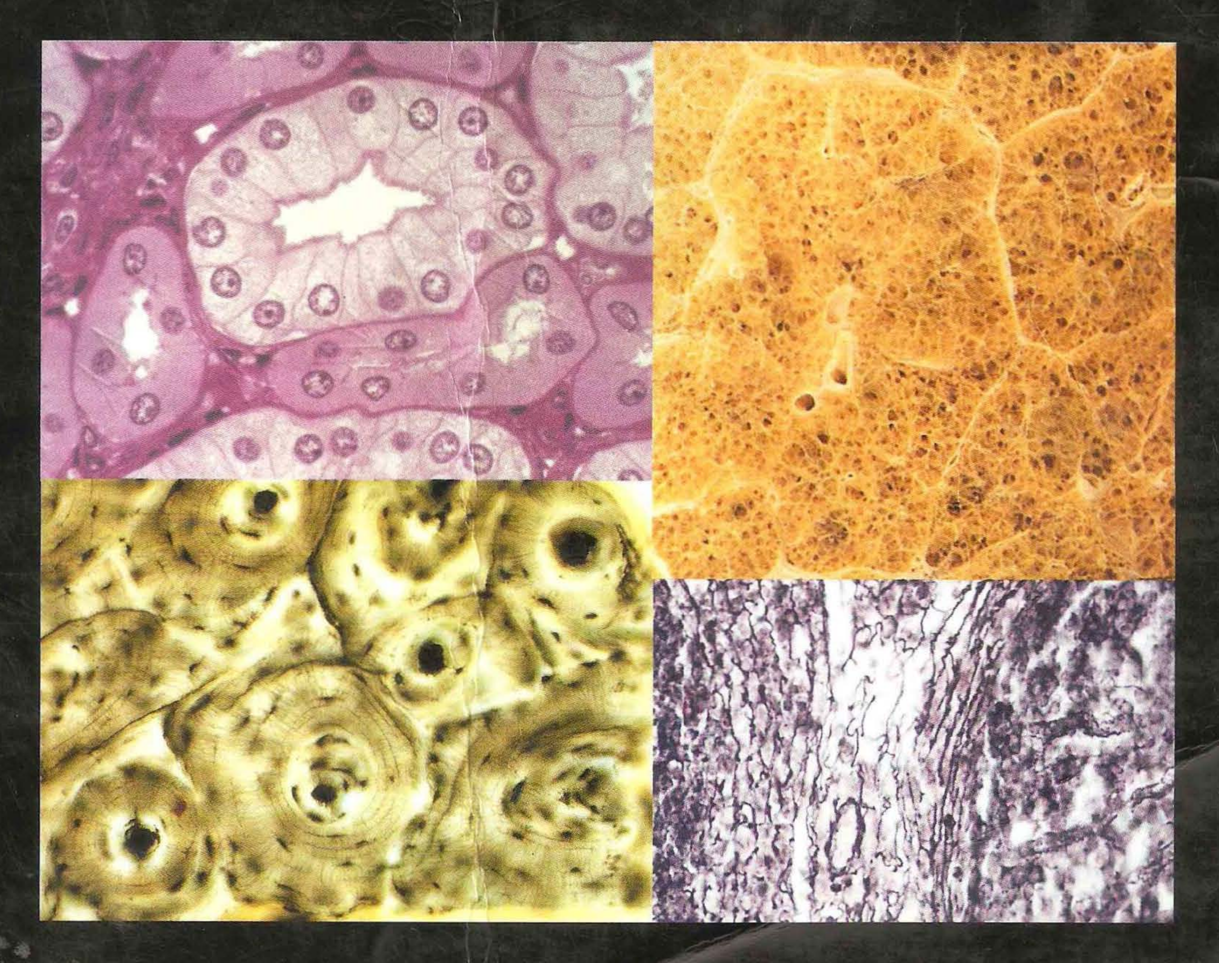
HISTOLOGIE ET BIOLOGIE CELLULAIRE

Une introduction à l'anatomie pathologique

• KIERSZENBAUM •



raduction de la 1re édition américaine par Pierre Validire et Patricia Validire-Charpy



HISTOLOGIE ET BIOLOGIE CELLULAIRE

Une introduction à l'anatomie pathologique

Chez De Boeck Université
Extrait du catalogue

BERTHET J., *Dictionnaire de biologie*

KARP G., *Biologie cellulaire et moléculaire, 2e édition*

LODISH H., *et al.*, *Biologie moléculaire de la cellule, 3e édition*

PRESCOTT L.M., HARLEY J.-P. et KLEIN D.A., Micro*biologie, 2e édition*

STEVENS A. et LOWE J., *Histologie humaine*

STEVENS A., LOWE J. et YOUNG B., *Anatomie pathologique. Atlas de Wheater*

STEVENS A. et LOWE J., *Anatomie pathologique générale et spéciale*

WHEATER P.R., YOUNG B. et HEATH J.W., *Histologie fonctionnelle*

HISTOLOGIE ET BIOLOGIE CELLULAIRE

Une introduction à l'anatomie pathologique

• Abraham L. KIERSZENBAUM •

Traduction de la 1re édition américaine par Pierre Validire et Patricia Validire-Charpy



Ouvrage original

Histology and Cell Biology. An Introduction to Pathology by Abraham L. Kierszenbaum.
Originally published by Mosby, an imprint of Elsevier Science Limited.

1[re] édition

Imprimé en Espagne

Dépôt légal :
Bibliothèque nationale Paris : juin 2006
Bibliothèque royale de Belgique : 2006/0074/217

ISBN 2-8041-4910-2

Cet ouvrage est dédié avec amour et considération à Laura L. Tres, collègue, partenaire de recherche, meilleure amie, épouse et mère de nos deux filles Adriana et Silvia.

À la mémoire de ma mère et de mon père, qui auraient à présent compris pourquoi.

AVANT-PROPOS À L'ÉDITION AMÉRICAINE

Cet ouvrage constitue une approche imagée de l'apprentissage de l'histologie dans le contexte de la biologie cellulaire, en introduction à l'étude de l'anatomie pathologique et de la médecine clinique. Cette approche illustrée est née de plus de trente années d'expérience de l'enseignement de l'histologie à des étudiants en médecine. Elle résulte du besoin de transmettre et de renforcer les concepts fondamentaux dont l'acquisition doit être impérativement maîtrisée et s'adapte parfaitement aux nouvelles contraintes de temps imposées par le cursus d'enseignement des sciences fondamentales dans la plupart des facultés de médecine. Le point essentiel de cette approche imagée est de fournir aux étudiants en médecine l'ensemble des bases scientifiques nécessaires à la compréhension des mécanismes physiopathologiques des maladies. La partie consacrée à la biologie cellulaire, quoique non exhaustive, apporte le bagage nécessaire à son intégration dans l'étude des tissus. Les étudiants en anatomie pathologique retrouveront dans cet ouvrage le rappel des données histologiques fondamentales indispensables à leur formation. L'histologie et l'anatomie pathologique sont des sciences médicales fondées sur l'observation visuelle, et les illustrations incluses dans ce livre faciliteront leur interprétation des situations cliniques.

Ce livre comprend six parties, chacune précédée par une énumération d'objectifs d'étude. La partie I réunit l'histologie et la biologie cellulaire dans le contexte des tissus fondamentaux. Son 3[e] chapitre, Signalisation cellulaire, concerne une matière rarement abordée dans un ouvrage d'histologie. Il permet de mettre en évidence le fait que l'étude des tissus et des organes ne peut être dissociée de la physiologie, de la biochimie ni de la biologie moléculaire. Les parties II à VI décrivent plusieurs appareils regroupés en fonction de leur rôle principal, dans le but d'en permettre une compréhension globale. Les étudiants pourront se rendre compte que les différents organes sont regroupés de façon didactique. Dans la partie VI consacrée à l'appareil reproducteur, les différentes têtes de chapitre s'affranchissent de la terminologie classique pour insister sur les fonctions essentielles. Toutes les données sont présentées de façon claire, concise et agréable à appréhender grâce à la présentation de nombreux schémas en couleurs et photographies illustrant les données à acquérir. Certains schémas reprennent les données du texte en les résumant, d'autres leur apportent une information complémentaire ou plus précise. Les étudiants devraient trouver cette approche imagée tout à fait adaptée à la révision de concepts complexes, facilitant leur mémorisation lors de la préparation de leurs examens. Les professeurs, quant à eux, devraient apprécier le fait qu'elle les laisse totalement libres dans la conduite de leur enseignement.

De nombreuses personnes impliquées dans ce projet doivent ici être remerciées. Mes premiers remerciements vont à plusieurs classes de la *Sophie Davis School of Biomedical Education* et de la *City University of New York Medical School*, qui ont utilisé les précédentes versions imprimées en noir et blanc de cet ouvrage. Elles ont contribué à rendre le message plus clair quoique plus consistant. Leurs réflexions ont permis la meilleure présentation possible de l'ouvrage du point de vue des étudiants. J'ai bien sûr une reconnaissance particulière pour l'ensemble des collègues avec lesquels j'ai travaillé durant toutes ces années. Edward W. Grezik a investi du temps et de l'énergie pour s'assurer que les mots et les schémas reflétaient les concepts que nous voulions transmettre à nos étudiants. Ilia I. Glezer, Grace Migliorisi et Wan-hua Amy Yu ont fourni du matériel photographique de grande qualité, ainsi que des encouragements, des suggestions et des commentaires. Laura L. Tres a relu chaque ligne du texte et chaque illustration. Elle s'est assurée, de façon naturelle et efficace, que les modifications introduites l'étaient pour dissiper les doutes et éviter les mauvaises interprétations. Mes remerciements particuliers vont également à Charles A. Blake et à ses collègues du *Department of Cell Biology and Neuroscience* de l'Université de Columbia en Caroline du Sud, pour leurs suggestions et leurs commentaires adéquats. Ma gratitude va aussi au groupe d'élèves du *2000 Harvard-Macy Program for Physician Educators* et à Gordon Harper qui ont examiné la première version laser imprimée en couleurs de ce livre, pour leurs remarques et leur soutien. Enfin, je remercie *Harcourt Health Sciences* d'avoir permis à nos étudiants de pouvoir utiliser une version en couleurs de cet ouvrage.

Abraham L. KIERSZENBAUM

HISTOLOGIE ET BIOLOGIE CELLULAIRE
Une introduction à l'Anatomie Pathologique

Objectifs pédagogiques

La Partie I, **Tissus fondamentaux et biologie cellulaire associée**, est consacrée aux quatre tissus fondamentaux : les **épithéliums**, le **tissu conjonctif**, le **tissu musculaire** et le **tissu nerveux**. Le chapitre étudiant le tissu conjonctif inclut la description du tissu adipeux, du cartilage et de l'os, que vient compléter l'analyse des processus d'ossification. Le **sang** et l'**hématopoïèse** ont également été rattachés au tissu conjonctif. Le chapitre décrivant le **tissu nerveux** inclut les principaux aspects histologiques du système nerveux central et périphérique, et se prolonge par l'étude des **organes sensoriels** de la vision et de l'audition.

Dans les chapitres 1, 2 et 3 :

1. Vous étudierez la classification des épithéliums, passerez en revue les différents aspects de la biologie cellulaire liée à la nature polarisée de ces tissus et comprendrez le rôle des molécules d'adhésion cellulaire et des complexes jonctionnels dans le maintien de la nature cohésive des épithéliums.
2. Vous découvrirez les composants du **cytosquelette** et du **noyau de la cellule**.
3. Vous apprendrez la nomenclature des glandes exocrines et étudierez la structure et les fonctions de la **membrane plasmique** et des **cytomembranes**, ainsi que des **organites** et des **inclusions** intracellulaires.
4. Un chapitre spécial consacré à la **signalisation cellulaire** consolidera vos connaissances sur les interactions cellulaires impliquant des hormones et des facteurs de croissance.

Dans les chapitres 4 et 5 :

1. Vous étudierez la classification des différents types de tissu conjonctif, incluant les tissus conjonctifs spécialisés.
2. Vous découvrirez qu'une cellule « résidente », le **fibroblaste**, est responsable de la synthèse du collagène, des fibres élastiques et des constituants de la matrice extracellulaire.
3. Vous apprendrez comment des cellules « migrantes », comme les **macrophages**, les **lymphocytes**, les **mastocytes** et les **plasmocytes**, participent aux fonctions du tissu conjonctif.
4. Vous étudierez la structure et la fonction du tissu adipeux et des différents types de cartilage, l'organisation du tissu osseux et les mécanismes de formation de l'os à partir d'ébauches de mésenchyme ou de cartilage hyalin.

Dans le chapitre 6 :

1. Vous apprendrez à reconnaître les différents types de cellules sanguines ainsi que les précurseurs des hématies, des leucocytes et des plaquettes présents dans la moelle osseuse.
2. Vous découvrirez comment les sélectines et les intégrines participent à l'extravasation des cellules inflammatoires vers le tissu conjonctif par le mécanisme du *homing*.

Dans le chapitre 7 :

1. Vous apprendrez à différencier les trois types de tissu musculaire — **squelettique**, **cardiaque** et **lisse** — et appliquerez les principes appris dans la partie consacrée au cytosquelette du Chapitre 1 pour en comprendre les mécanismes fonctionnels.
2. Vous étudierez les principaux aspects des dystrophies musculaires.

Dans les chapitres 8 et 9 :

1. Vous étudierez les interconnexions des neurones et des cellules gliales dans le système nerveux central et les modes d'association structuraux des nerfs du système nerveux périphérique.
2. Vous découvrirez en détail les aspects histologiques de deux organes sensoriels, l'œil et l'**oreille**, et appliquerez les principes appris dans le chapitre consacré au tissu nerveux à la compréhension de leur structure et leur fonction.

1. ÉPITHELIUM

Classification

L'épithélium est une nappe étroitement cohésive de cellules qui recouvre ou borde les surfaces de l'organisme (par exemple, la peau, l'intestin, les canaux excrétoires) et qui constitue les unités fonctionnelles des glandes sécrétoires (par exemple, les glandes salivaires, le foie).

La classification et la nomenclature traditionnelles des différents types d'épithéliums reposent sur l'observation de la **forme des cellules en deux dimensions, au microscope optique.**

Les épithéliums sont classés en trois catégories principales en fonction du nombre de couches cellulaires et de la forme des cellules de la couche la plus externe :

1. Les **épithéliums simples** (Figure 1-1) sont constitués d'une seule couche de cellules et se répartissent en épithéliums **pavimenteux simples**, **cubiques simples** et **cylindriques simples**, en fonction de la hauteur et de la largeur des cellules. On utilise le terme spécialisé d'**endothélium** pour désigner l'épithélium simple bordant les vaisseaux sanguins et lymphatiques. De même, le **mésothélium** correspond à l'épithélium simple qui borde toutes les cavités de l'organisme (péritoine, péricarde et plèvre).
2. Les **épithéliums stratifiés** (Figure 1-2) sont formés de deux ou plusieurs couches cellulaires. Les épithéliums stratifiés se répartissent, en fonction de la forme des cellules de leur couche superficielle ou externe, en **pavimenteux stratifiés**, **cubiques stratifiés** et **cylindriques stratifiés**. Le type le plus répandu est l'épithélium pavimenteux stratifié qui se subdivise en épithélium **peu kératinisant** (classiquement appelé **non kératinisant,** *N.D.T.*) et en épithélium **fortement kératinisant** (aussi appelé **kératinisant**, *N.D.T.*). Les cellules de la couche superficielle d'un épithélium pavimenteux stratifié peu kératinisant sont **nucléées** (par exemple, œsophage, vagin). La **couche superficielle d'un épithélium pavimenteux stratifié fortement kératinisant est dépourvue de noyaux** (par exemple, l'épiderme).

Les cellules basales alignées le long de la membrane basale ont une forte activité mitotique et assurent le remplacement des différents types de cellules des couches supérieures.

3. Les **épithéliums pseudo-stratifiés** (Figure 1-3) sont constitués de cellules basales et cylindriques reposant toutes sur la membrane basale. Cependant, seules les cellules cylindriques atteignent la face luminale. Le fait que les noyaux des cellules basales et cylindriques soient observés à des niveaux différents donne l'impression d'une organisation d'épithélium stratifié. À l'intérieur de cette catégorie on distingue :
   1. L'**épithélium cylindrique cilié pseudo-stratifié** de la trachée.
   2. L'**épithélium cylindrique pseudo-stratifié muni de stéréocils** de l'épididyme.
   3. L'**épithélium de type transitionnel** des voies urinaires, encore appelé **urothélium.**

L'urothélium est également constitué de cellules basales et de cellules cylindriques ou superficielles. L'une de ses caractéristiques est sa grande variation de hauteur en fonction de la distension ou de la contraction de l'organe (voir Chapitre 14).

Bien que cette classification ne tienne pas compte des aspects fonctionnels des épithéliums, elle est encore utilisée d'un point de vue descriptif. Nous utiliserons la classification morphologique des épithéliums en introduction à une conception plus dynamique de ce tissu fondamental reposant sur sa **polarité.**

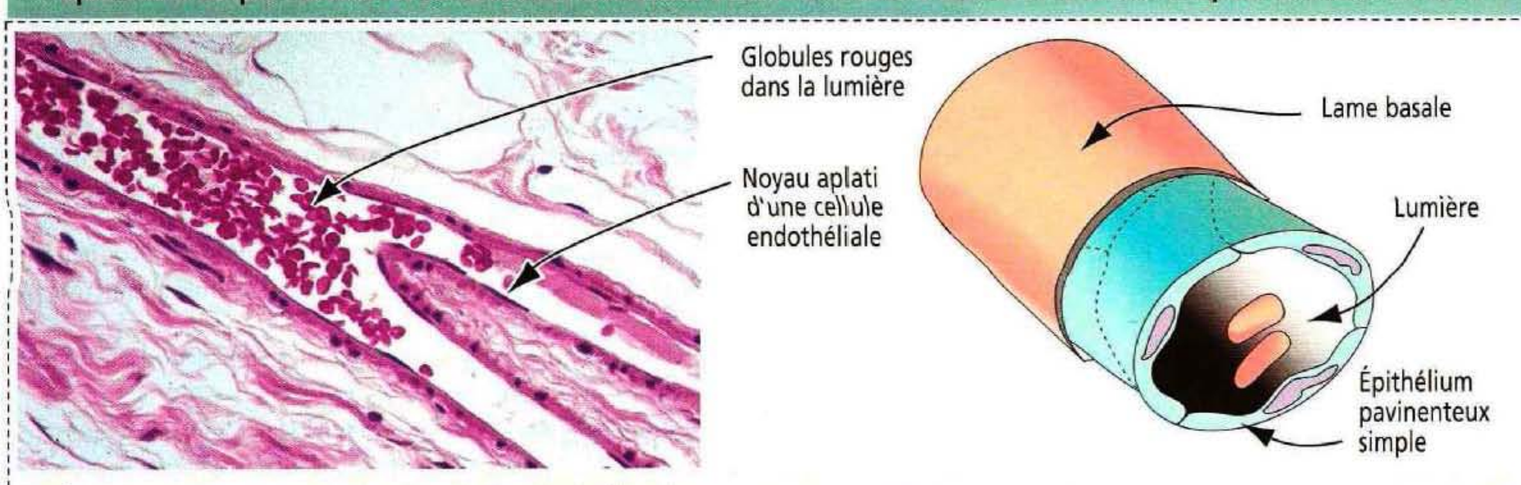
Les épithéliums qui bordent les surfaces et les cavités de l'organisme comportent trois régions ou domaines (Figure 1-4) :

1. Le **domaine apical** est exposé à la lumière de la cavité ou à l'environnement extérieur.
2. Les faces latérales (**domaine latéral**) de cellules épithéliales voisines sont attachées les unes aux autres par des molécules d'adhérence et des complexes jonctionnels.
3. Le **domaine basal** est associé à la **lame basale** qui sépare l'épithélium du tissu de soutien sous-jacent. La lame basale est renforcée par des composants du tissu de soutien, l'ensemble constituant la **membrane basale.**

Les cellules épithéliales sont unies les unes aux autres par des complexes jonctionnels et des molécules d'adhérence. Les cellules épithéliales remplissent d'importantes fonctions spécialisées telles l'absorption et la sécrétion ou le rôle de barrière à l'eau et au gaz. Nous étudierons plusieurs barrières cellulaires et leur signification fonctionnelle.

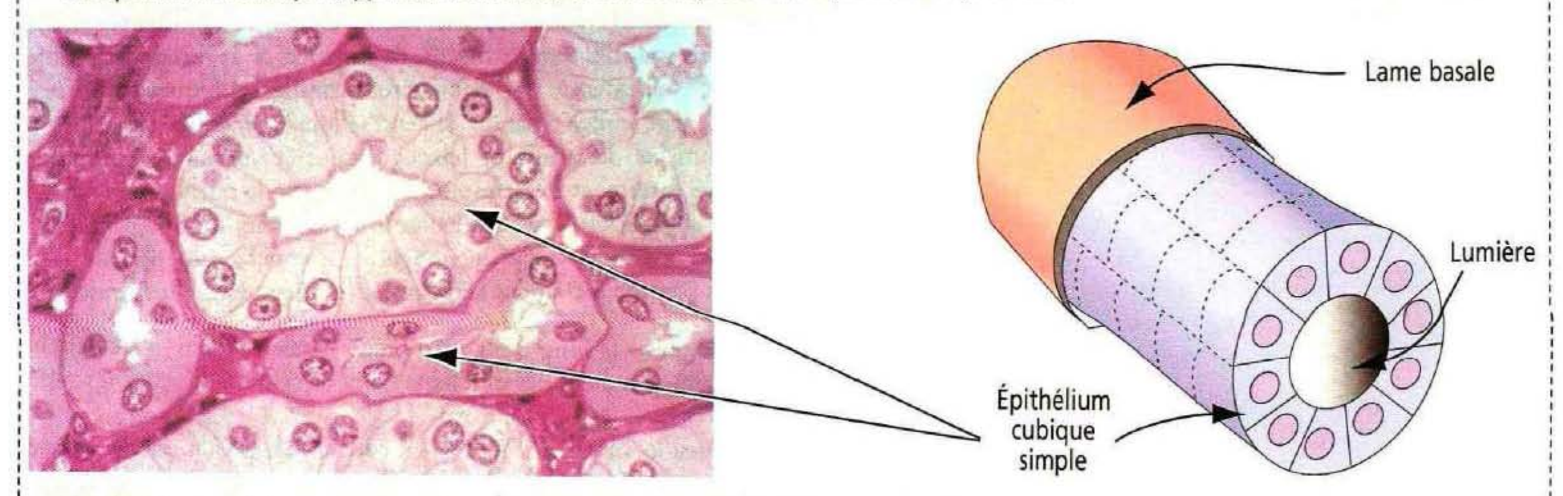
Figure 1-1

Épithélium simple : toutes les cellules sont en contact avec la membrane basale et le domaine apical atteint la lumière



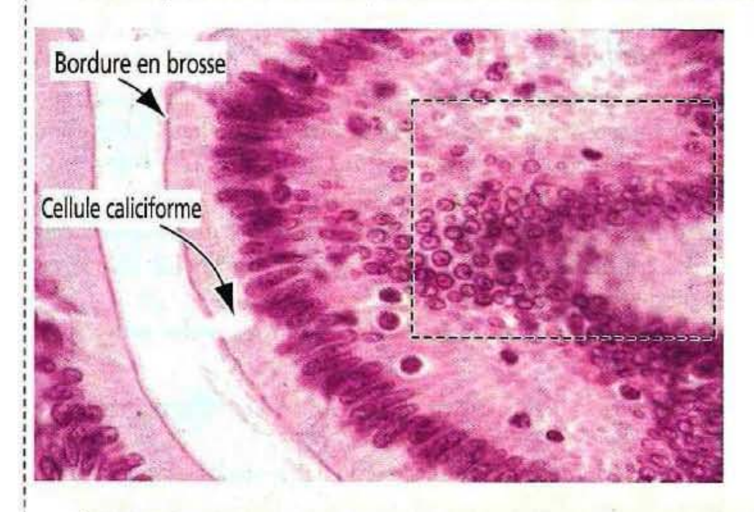
Épithélium pavimenteux simple (endothélium)

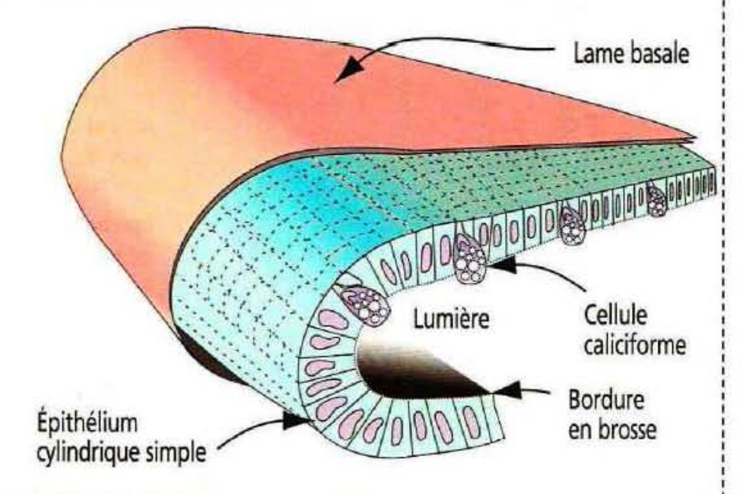
Le revêtement interne de tous les vaisseaux sanguins est constitué d'une seule couche de cellules endothéliales pavimenteuses. La minceur de l'épithélium pavimenteux simple reflète sa fonction principale d'échange rapide de substances entre le sang et le tissu. Un épithélium identique (appelé **mésothélium**) recouvre le péritoine, la plèvre et le péricarde.



Épithélium cubique simple (tube collecteur, rein)

Le revêtement interne des tubules rénaux et des vésicules thyroïdiennes est constitué d'une simple couche de cellules cubiques. Les cellules cubiques sont fortement polarisées et participent à l'absorption, à la sécrétion (thyroïde) et au transport actif d'ions (rein). Comme pour l'endothélium, une membrane basale amarre la cellule au tissu de soutien sous-jacent.





Épithélium cylindrique simple (intestin grêle)

La lumière de l'intestin grêle est bordée par des cellules épithéliales cylindriques dont le noyau est situé dans la partie basale de la cellule. Le domaine apical comporte des projections digitiformes appelées **microvillosités**, formant une **bordure en brosse.**

Les microvillosités interviennent dans l'absorption des protéines, des sucres et des lipides qui sont ensuite libérés au niveau basal et latéral dans la circulation sanguine avant de gagner le foie.

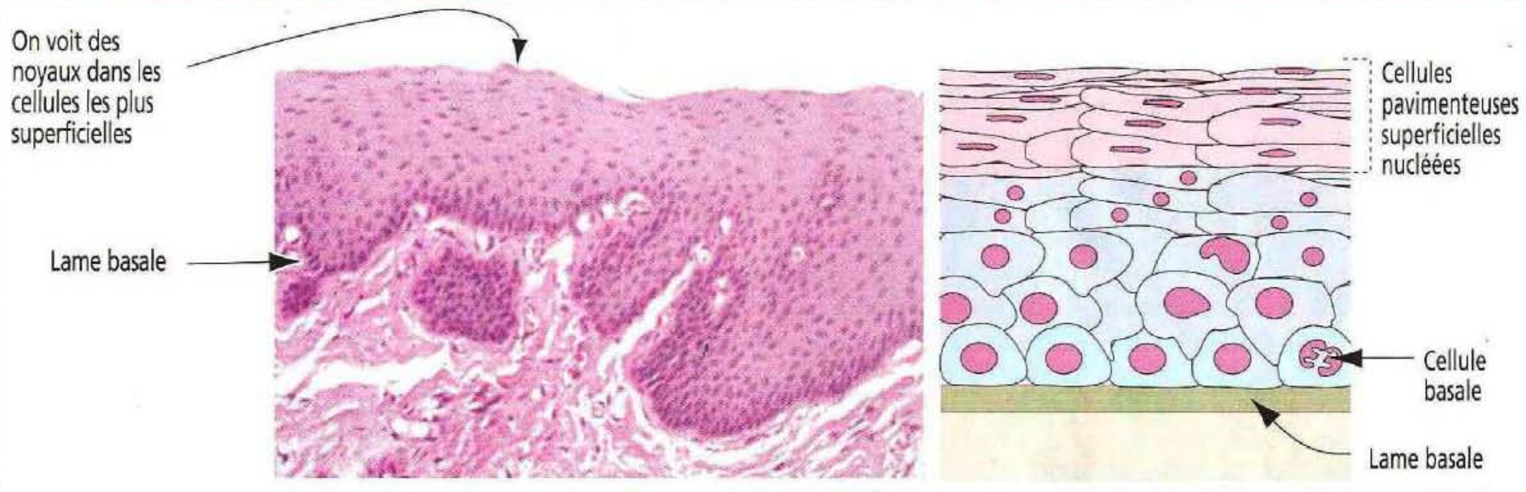
Les cellules cylindriques sont orientées dans des directions différentes. L'**encadré** en pointillés montre des amas de noyaux d'un épithélium cylindrique coupé transversalement au niveau de sa partie la plus basale. Une coupe transversale de la région apicale montrerait des profils cytoplasmiques sans noyaux apparents.

Principales caractéristiques des épithéliums

1. Les épithéliums dérivent de l'ectoderme, du mésoderme et de l'endoderme.
2. Les épithéliums bordent et recouvrent toutes les surfaces du corps, excepté le cartilage articulaire.
3. Les fonctions fondamentales des épithéliums sont : la **protection** (peau), l'**absorption** (intestin grêle et côlon), le **transport de matériel** vers l'extérieur (par l'intermédiaire des cils), la **sécrétion** (glandes), l'**excrétion** (tubules du rein), les **échanges gazeux** (alvéoles pulmonaires) et le **glissement entre les surfaces** (mésothélium).
4. La plupart des épithéliums se renouvellent continuellement par mitose.
5. Les épithéliums ne possèdent pas de vascularisation sanguine ou lymphatique directe. Les nutriments sont délivrés par diffusion.
6. Il n'existe quasiment pas de substance intercellulaire libre entre les cellules épithéliales (contrairement au tissu de soutien).
7. La cohésion de l'épithélium est assurée à la fois par des **molécules d'adhérence** et par des **complexes jonctionnels**.
8. Les épithéliums sont amarrés à une **lame basale**. La lame basale et des constituants du tissu de soutien s'associent pour former la **membrane basale**.
9. Les épithéliums possèdent une **polarité** structurale et fonctionnelle.

Figure 1-2

Épithélium stratifié : il est constitué de deux ou plusieurs couches cellulaires ; sa terminologie correspond à la forme des cellules de sa couche superficielle.



Épithélium pavimenteux stratifié peu kératinisant (œsophage)

Cet épithélium est constitué de **cellules basales** indifférenciées, spécialisées dans l'**activité mitotique**. Les cellules stratifiées recouvrant la couche basale sont des cellules en cours de différenciation. Les cellules de la couche superficielle sont très différenciées : elles augmentent leur **contenu en kératine** pour protéger le tissu de l'action mécanique de la nourriture ingérée. **Les cellules les plus superficielles sont encore nucléées.**

Cellules pavimenteuses en cours de différenciation

On ne voit pas de noyaux dans les cellules les plus superficielles

Lame basale

Les cellules fortement kératinisées de la couche superficielle ont perdu leurs noyaux

Cellule basale

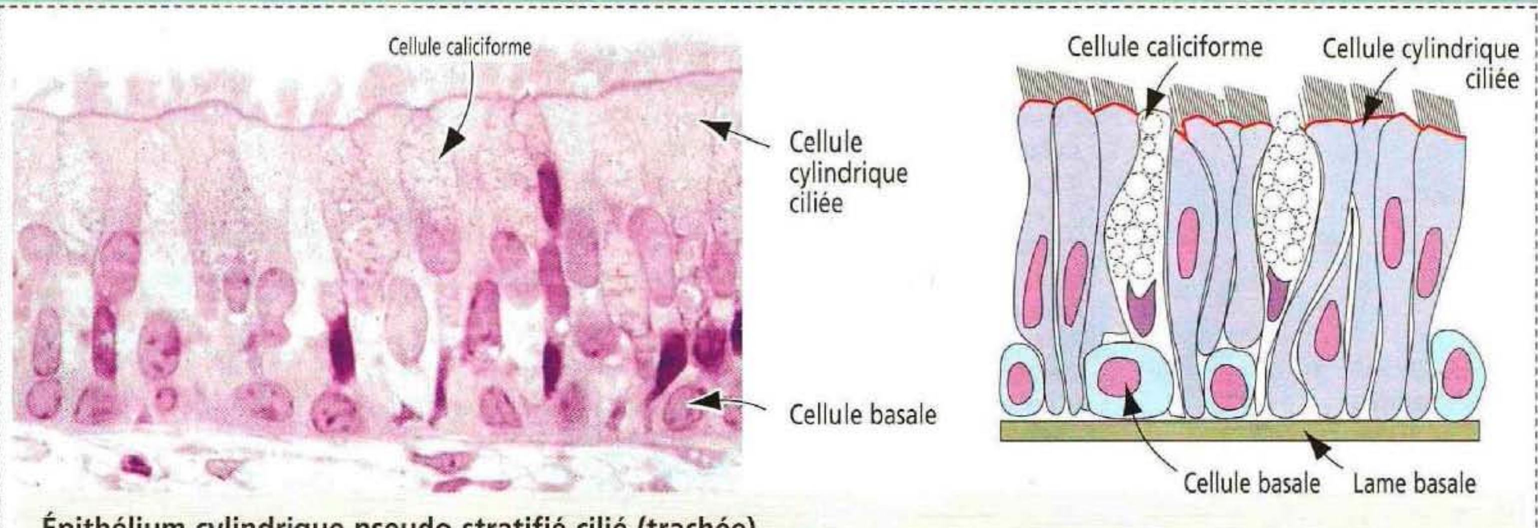
Lame basale

Épithélium pavimenteux stratifié fortement kératinisant (épiderme)

Cet épithélium fortement kératinisé est constitué de **cellules basales** indifférenciées spécialisées dans l'**activité mitotique**. Les cellules stratifiées surmontant la couche basale sont des cellules en cours de différenciation. Les cellules de la couche superficielle contiennent de grandes quantités de **kératine** pour prévenir la déshydratation et les effets d'agressions chimiques ou physiques. **Les cellules les plus superficielles ont perdu leurs noyaux.**

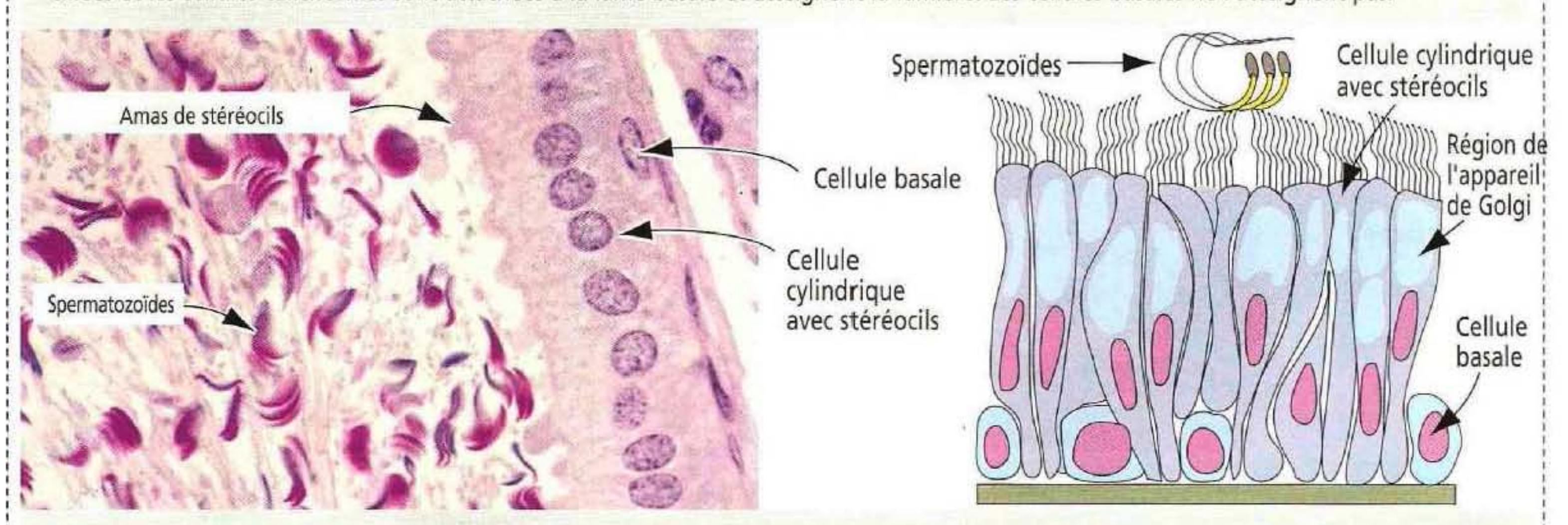
Figure 1-3

Épithélium pseudo-stratifié : toutes les cellules sont en contact avec la lame basale mais certaines d'entre elles n'atteignent pas la lumière



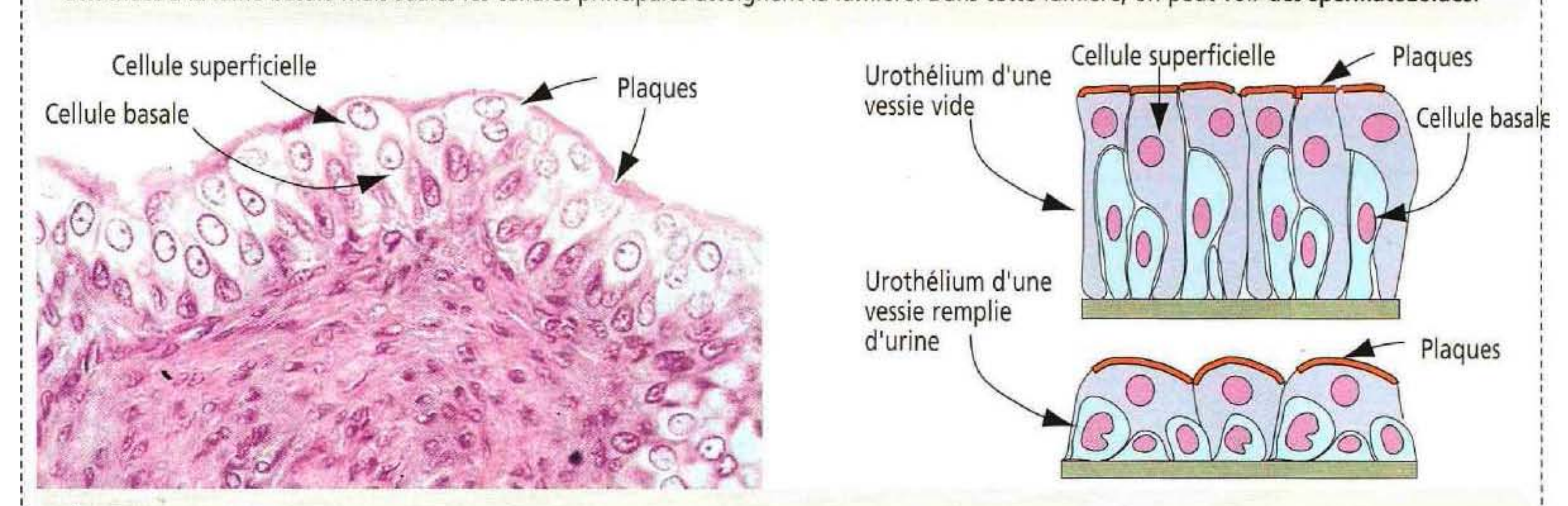
Épithélium cylindrique pseudo-stratifié cilié (trachée)

Cet épithélium est constitué de trois types cellulaires principaux : 1. Des **cellules cylindriques** munies de cils sur leur face apicale. 2. Des **cellules basales** amarrées à la membrane basale. 3. Des **cellules caliciformes**, cellules épithéliales muco-sécrétantes. Les cellules cylindriques ciliées et les cellules caliciformes sont attachées à la lame basale et atteignent la lumière. Les cellules basales ne l'atteignent pas.



Épithélium cylindrique pseudo-stratifié avec stéréocils (épididyme)

Cet épithélium comporte deux types cellulaires principaux. 1. Des cellules cylindriques possédant des **stéréocils** et un appareil de Golgi très développé (appelées **cellules principales**). 2. Des cellules basales ancrées à la lame basale. Les cellules basales et les cellules principales sont attachées à la lame basale mais seules les cellules principales atteignent la lumière. Dans cette lumière, on peut voir des **spermatozoïdes**.



Épithélium de type transitionnel (vessie)

L'épithélium de type transitionnel qui borde les voies urinaires (encore appelé **urothélium**) est constitué de deux types cellulaires :
1. Des cellules **cylindriques** ou **cellules superficielles** qui s'étendent de la membrane basale à la lumière. 2. Des **cellules basales** amarrées à la lame basale. Avant tout, l'urothélium est un épithélium pseudo-stratifié bien qu'il ait l'aspect d'un épithélium pavimenteux stratifié. Il se caractérise par le fait que les cellules superficielles répondent aux forces de tension - provoquées par la présence d'urine dans la vessie - en modifiant leur configuration spatiale et superficielle. On observe des **plaques** de protéines agrégées sur la membrane plasmique apicale des cellules superficielles.

Polarité des cellules épithéliales

Les cellules épithéliales possèdent deux régions principales (Figure 1-4) :

1. Un **domaine apical**.
2. Un **domaine latéro-basal**.

Chaque domaine est défini par des caractéristiques structurales et fonctionnelles spécifiques. Par exemple, le domaine apical possède des structures importantes dans la **protection** de la surface épithéliale (comme les **cils** pour les voies respiratoires) ou dans l'**absorption** de substances (comme les **microvillosités** pour l'épithélium intestinal).

Dans le domaine latéro-basal, on trouve des **complexes jonctionnels** et des **molécules d'adhérence cellulaire** pour amarrer les cellules épithéliales les unes aux autres et à la membrane basale.

Le **domaine apical** de certaines cellules épithéliales peut être pourvu de trois types de différenciation :

1. Des **cils**.
2. Des **microvillosités**.
3. Des **stéréocils**.

Les **cils** (Figure 1-5) sont des projections cellulaires mobiles naissant de **corpuscules basaux** ancrés par de **petites racines** à la partie apicale du cytoplasme. Un corpuscule basal contient neuf **triplets** de microtubules disposés **en hélice**, sans composant microtubulaire central. En revanche, un cil est constitué d'un axe appelé **axonème formé par une paire de microtubules centraux entourée de neuf paires de microtubules concentriques. Cet assemblage est appelé « arrangement de doublets de microtubules de type** 9 + 2 ». L'axonème est également un constituant de la queue du spermatozoïde appelée **flagelle**.

La trachée et l'oviducte sont bordés par des cellules épithéliales **ciliées**. Dans ces épithéliums, l'activité ciliaire joue un rôle important dans les mécanismes locaux de défense de l'appareil respiratoire et de transport de l'ovule fécondé vers la cavité utérine.

Les **microvillosités** (voir Figure 1-5) sont des expansions cellulaires digitiformes de la face apicale des cellules épithéliales, contenant un axe central de microfilaments entrelacés (polymère de sous-unités monomèriques d'actine G). Au niveau de l'extrémité cytoplasmique de la microvillosité, des faisceaux d'actine et d'autres protéines s'étendent dans une plaque terminale, correspondant à un réseau filamenteux de protéines du cytosquelette développé parallèlement à la face apicale de la cellule épithéliale.

Figure 1-4

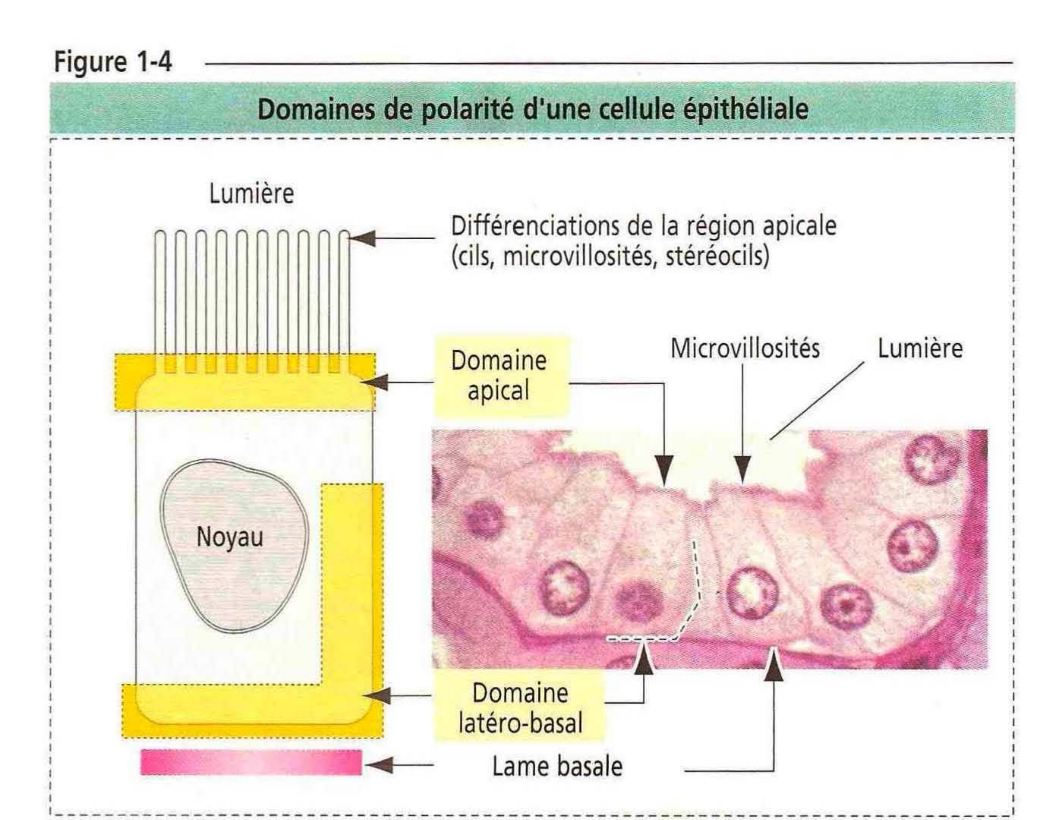


Figure 1-5

Différenciations apicales des cellules épithéliales

Cil

Un axe central de **triplets** de microtubules disposés en hélice

Un axe central de **doublets** de microtubules de type 9 + 2

Corpuscule basal

Cil

Petites racines

Centrioles

Centre organisateur des microtubules

Lame basale

Cil

Corpuscule basal

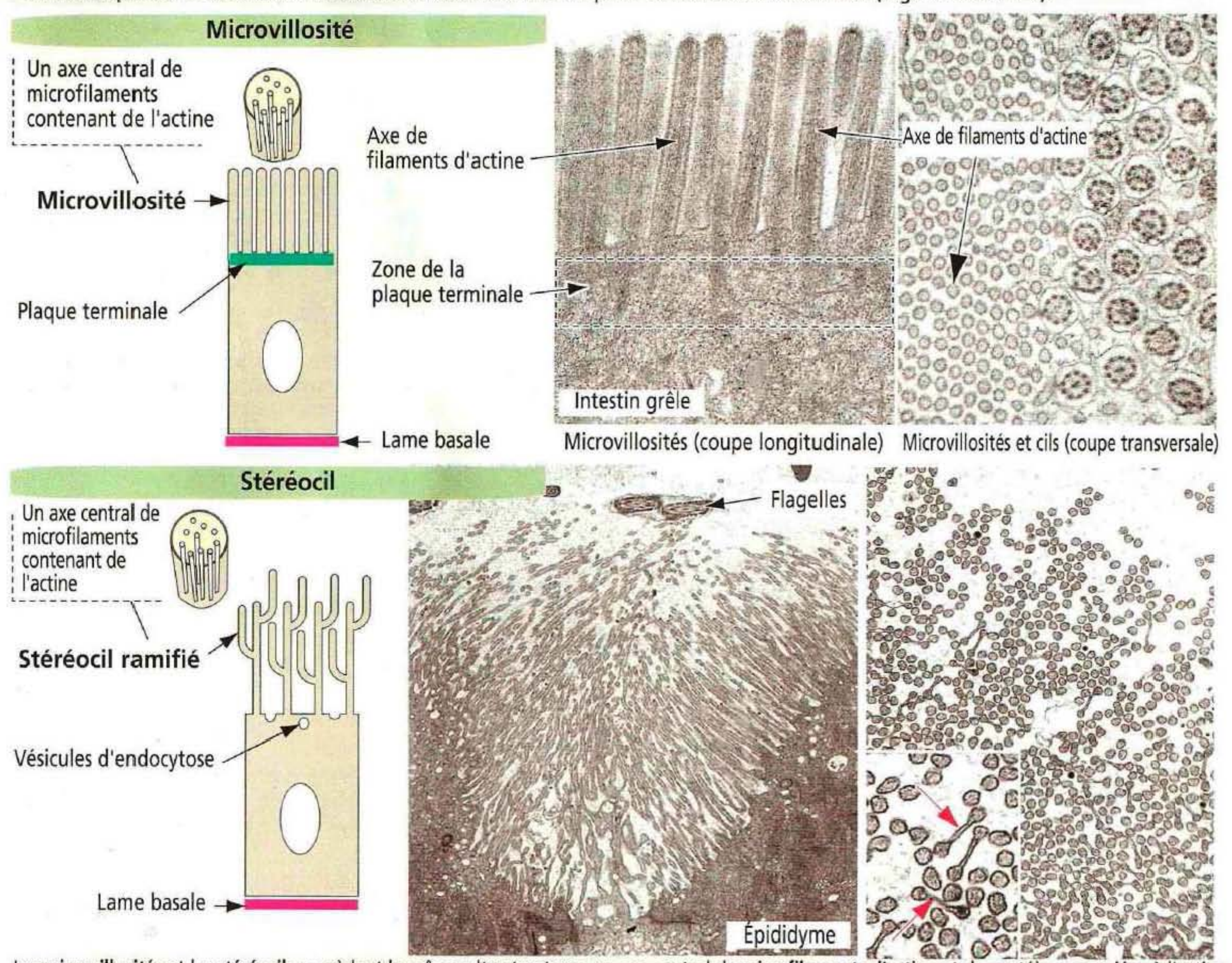
Cil

Corpuscule basal

Petites racines

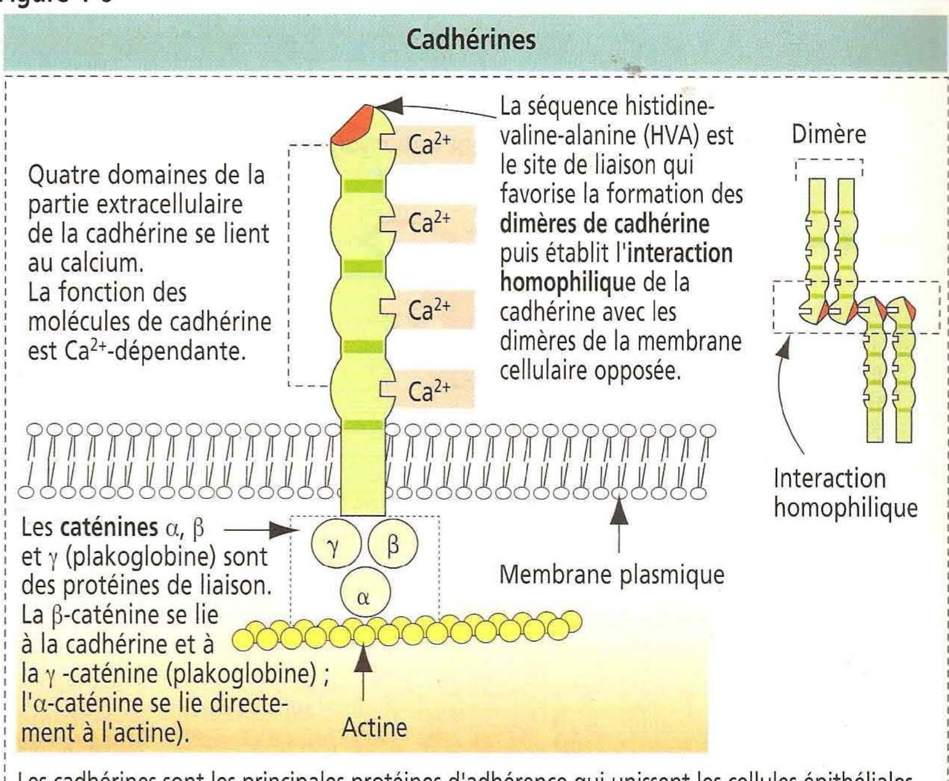
Oviducte

Les cils se développent à partir de **corpuscules basaux** situés dans la région apicale du cytoplasme. Les corpuscules basaux dérivent des **centrioles** dont ils partagent l'ultrastructure : **neuf triplets de microtubules périphériques**. De **petites racines** amarrent le corpuscule basal au cytoplasme. On ne trouve pas de microtubules centraux dans les corpuscules basaux ni les centrioles. Les centrioles, mais pas les corpuscules basaux, sont entourés par un matériel dense appelé **centre organisateur des microtubules**. Le cil est constitué de rangées concentriques de neuf doublets de microtubules entourant une paire de microtubules centraux (organisation 9 + 2).



Les **microvillosités** et les **stéréocils** possèdent la même ultrastructure : un axe central de **microfilaments d'actine** et de protéines associées à l'actine. Dans l'épithélium intestinal, l'actine s'étend dans la **plaque terminale**, un réseau de protéines du cytosquelette ressemblant à un collier situé dans la partie apicale du cytoplasme. Alors que les microvillosités sont de longueur comparable, les **stéréocils sont plus longs et ramifiés**, et la région apicale de la cellule contient des vésicules d'endocytose. **Les stéréocils sont typiques de l'épithélium épididymaire.** Les ponts reliant des stéréocils adjacents (flèches rouges) témoignent de leurs ramifications.

Figure 1-6



Les cadhérines sont les principales protéines d'adhérence qui unissent les cellules épithéliales les unes aux les autres sous forme de nappe. L'absence de calcium empêche la cohésion tissulaire. L'extrémité cytoplasmique de la molécule de cadhérine interagit avec les filaments d'actine par l'intermédiaire d'un grand nombre de protéines de liaison intracellulaires, incluant trois **caténines.** La β-caténine peut également jouer un rôle de co-facteur de transcription.

L'épithélium intestinal et des portions des néphrons du rein sont bordés par des cellules épithéliales pourvues de microvillosités, formant une bordure en brosse. En général, une **bordure en brosse** reflète la fonction d'absorption de la cellule.

Les **stéréocils** (voir Figure 1-5) sont des projections digitiformes plus longues et **ramifiées** de la face apicale des cellules épithéliales. Comme les microvillosités, les stéréocils possèdent un axe central de filaments d'actine et d'autres protéines entrecroisés. **Les stéréocils n'ont pas d'axonème.** Ils caractérisent l'épithélium de revêtement de l'épididyme et contribuent au processus de maturation des spermatozoïdes qui se déroule à ce niveau.

Molécules d'adhérence et jonctions cellulaires

La nappe de cellules épithéliales formant le revêtement de l'intestin grêle résulte de l'attachement solide de cellules identiques les unes aux autres et à la **lame basale**, un composant de la matrice extracellulaire. Des **molécules d'adhérence cellulaire** permettent l'union des cellules entre elles, stabilisée par des **jonctions cellulaires** spécialisées. Les domaines de polarité apical et latéro-basal sont la conséquence d'une telle disposition.

Bien que les molécules d'adhérence et les jonctions cellulaires soient décrites dans le cadre des épithéliums, il faut noter que des cellules de nature non épithéliale peuvent aussi utiliser des molécules d'adhérence et des jonctions cellulaires pour établir des contacts entre elles, permettant la communication de cellule à cellule. Un exemple typique de cellules non épithéliales connectées par des jonctions spécialisées est représenté par les cellules musculaires cardiaques (voir Chapitre 7).

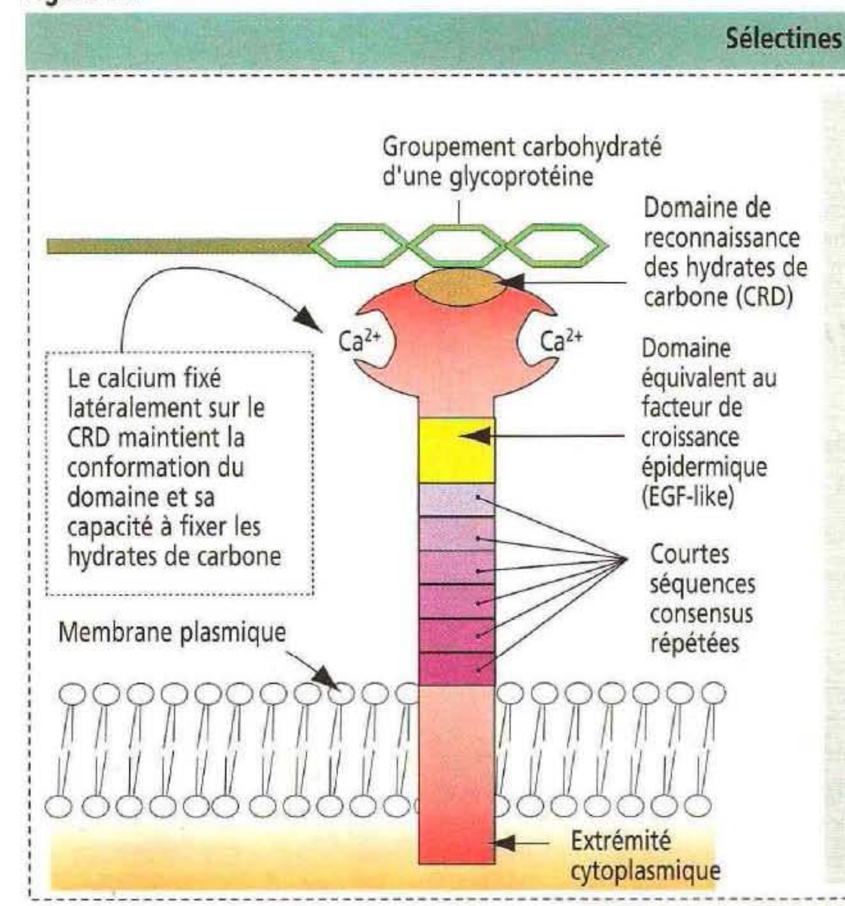
Il existe deux classes principales de molécules d'adhérence cellulaire :

1. Des **molécules Ca^{2+}-dépendantes,** incluant les **cadhérines** et les **sélectines.**
2. Des **molécules Ca^{2+}-indépendantes**, qui comprennent la **superfamille des immunoglobulines** et les **intégrines.**

De nombreux types cellulaires utilisent des molécules d'adhérence qui permettent l'attachement des cellules entre elles. Les intégrines sont surtout impliquées dans les interactions entre cellule et matrice extracellulaire. Les cadhérines et les intégrines établissent des liaisons entre le cytosquelette interne de la cellule et l'extérieur d'une autre cellule (cadhérines) ou avec la matrice extracellulaire (intégrines).

Figure 1-7

Sélectines



Les sélectines possèdent trois domaines extracellulaires :
1. Un **domaine de reconnaissance des hydrates de carbone** (*carbohydrate recognition domain*, CRD) spécifique d'un sucre particulier (galactose, mannose, N-acétylglucosamine, ou autres). 2. Un domaine identique à une séquence retrouvée dans le facteur de croissance épidermique « **EGF-like** » (*epidermal growth factor*, EGF). 3. Un certain nombre de **séquences consensus répétées** retrouvées dans les protéines régulatrices du complément.

Il existe trois principaux types de sélectines : 1. La sélectine L, transportée par les lymphocytes, ayant une affinité pour les hydrates de carbone sulfatés. 2. La sélectine E, exprimée par les cellules endothéliales activées. 3. La sélectine P, exprimée par les plaquettes et les cellules endothéliales activées.

Les sélectines, avec les intégrines et les molécules d'adhérence intercellulaires (*intercellular cell adhesion molecules*, ICAMs), jouent un rôle important dans l'inflammation et dans la migration périodique des lymphocytes de la circulation vers les organes lymphoïdes (phénomène du « **homing** »).

Les **cadhérines** (Figure 1-6) constituent une famille de molécules Ca^{2+}-dépendantes jouant un rôle majeur dans l'adhésion et la différenciation cellulaires. L'absence de cadhérines est à l'origine du caractère infiltrant des cellules tumorales (**métastase**) comme nous le verrons dans le Chapitre 4.

Il existe plus de 40 types de cadhérines. La **cadhérine E** est une cadhérine épithéliale que l'on trouve le long des faces latérales des cellules, responsable du maintien de l'intégrité de la plupart des couches cellulaires épithéliales. L'absence de calcium ou l'utilisation d'un anticorps bloquant vis-à-vis de la cadhérine E dans des cultures de cellules épithéliales empêche l'attachement des cellules entre elles ainsi que la formation de jonctions stabilisantes. Les molécules de cadhérine E forment des **dimères** qui se lient à des dimères de la **même classe de cadhérines de la membrane cellulaire opposée**, par un mécanisme d'**interaction homophilique**, selon un alignement parallèle. Cet appariement requiert la présence de calcium et se traduit par un processus d'adhérence cellulaire spécialisé en « fermeture éclair ».

La **cadhérine N** est retrouvée dans le système nerveux central, dans le cristallin, dans le muscle cardiaque et le muscle strié. On trouve de la **cadhérine P** dans le placenta (trophoblaste).

La portion intracytoplasmique des cadhérines est liée à l'**actine** par l'intermédiaire de protéines appelées caténines (α, β et γ). Des membres de la famille des cadhérines sont également présents **entre les plaques cytoplasmiques** des *zonula adherens* et des *macula adherens*. La β-caténine joue un rôle important dans la **carcinogenèse colorectale** (voir Chapitre 16).

Les **sélectines** (Figure 1-7), comme les cadhérines, sont des molécules d'adhérence cellulaire Ca^{2+}-dépendantes. Mais contrairement aux cadhérines, les sélectines se lient aux hydrates de carbone et, de ce fait, appartiennent au groupe des **lectines** (Lat. *lectum*, sélection). Chaque sélectine possède un domaine de reconnaissance des hydrates de carbone (CRD) doté d'une affinité de liaison spécifique pour un **oligosaccharide spécifique**, lié à une protéine (glycoprotéine) ou à un lipide (glycolipide). La configuration moléculaire du CRD est sous la dépendance du calcium.

Les sélectines participent au mouvement des **leucocytes** (Gr. *leukos*, blanc, *kytos*, cellule) circulant dans le sang (polynucléaires, monocytes, lymphocytes B et T) vers les tissus par **extravasation**. L'extravasation est à la base du mécanisme du « *homing* », qui

Figure 1-8

La superfamille des immunoglobulines

La portion extracellulaire d'une **molécule d'adhérence cellulaire** ou CAM (Cell Adhesion Molecule) est repliée en 2 à 6 domaines très comparables aux domaines des immunoglobulines. Pour cette raison, les CAMs sont des protéines appartenant à la **superfamille des immunoglobulines (Ig)**. Les molécules de la superfamille des Ig d'une cellule sont capables de se fixer aux molécules identiques d'une autre cellule **(liaison homotypique)** ou à d'autres membres de la famille. Les molécules de type **ICAM** et **VCAM** jouent un rôle important dans les interactions entre les lymphocytes T et dans la liaison des leucocytes avec des cellules endothéliales activées ou quiescentes.

permet aux leucocytes de quitter la circulation sanguine pour rejoindre les sites d'une inflammation (voir Figure 1-11). Ce mécanisme permet également aux lymphocytes T provenant du thymus de séjourner dans les ganglions lymphatiques périphériques (voir Chapitre 10).

Les trois classes principales de sélectines de surface cellulaire sont :

1. La **sélectine P**, retrouvée dans les plaquettes et les cellules endothéliales activées bordant les vaisseaux sanguins.
2. La **sélectine E**, retrouvée dans les cellules endothéliales activées.
3. La **sélectine L**, retrouvée dans les leucocytes.

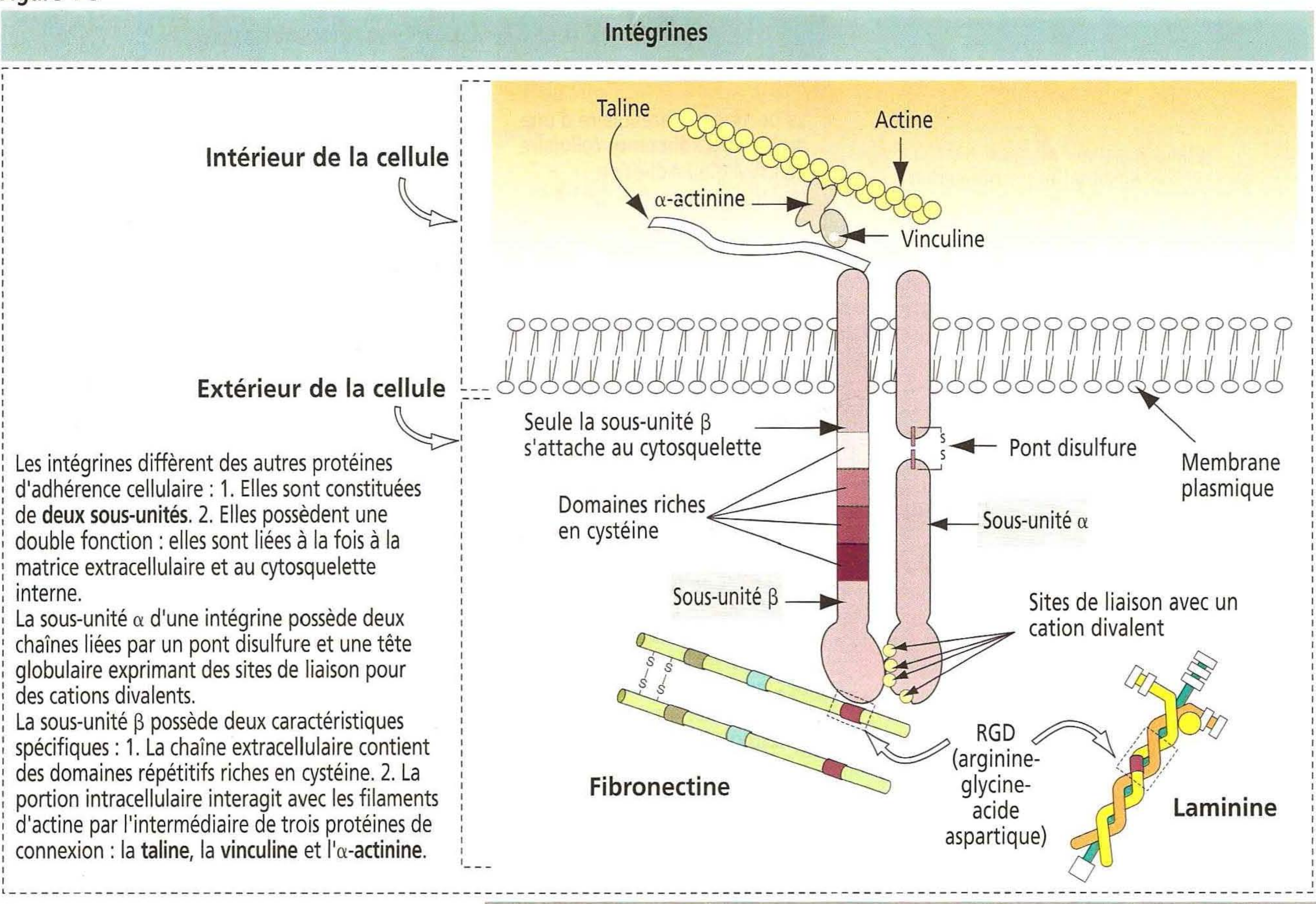
La sélectine P est stockée dans des vésicules cytoplasmiques des cellules endothéliales. Lorsque les cellules endothéliales sont activées par un signal inflammatoire, la sélectine P apparaît à la surface cellulaire. A leur surface, les leucocytes possèdent un **antigène Lewis-x sialylé**, ligand oligosaccharidique spécifique de la sélectine P. En se liant à l'antigène, la sélectine P ralentit le flux des leucocytes dans le courant sanguin qui commencent à rouler le long des faces apicales des cellules endothéliales. Les sélectines P obtiennent une aide supplémentaire de membres de la superfamille des immunoglobulines (Ig) et des intégrines pour stabiliser la fixation des leucocytes, permettant leur extravasation (voir Figure 1-11).

Les **N-CAM** (pour ***neural cell adhesion molecule***) appartiennent à la superfamille des immunoglobulines et sont mises en jeu à la fois dans des interactions homophiliques et hétérophiliques. Contrairement aux cadhérines et aux sélectines, les membres de la superfamille des Ig sont des molécules d'adhérence cellulaire Ca^{2+}-indépendantes et sont codées par un seul gène. Les membres de la superfamille des Ig sont synthétisés par épissage alternatif de leur ARNm et diffèrent dans leur glycosylation

Tous les membres de la superfamille des Ig possèdent obligatoirement un segment extracellulaire contenant un ou plusieurs **domaines repliés caractéristiques des immunoglobulines** (Figure 1-8). Le **CD4** est d'un intérêt particulier car il est à la fois un membre de la superfamille des Ig et le récepteur du virus de l'**immunodéficience humaine de type** 1 (VIH-1) à la surface d'un sous-type de lymphocytes T appelés lymphocytes « *helper* » ou auxiliaires. Nous étudierons plus particulièrement le rôle de plusieurs membres de la superfamille des Ig dans le Chapitre 10.

Figure 1-9

Intégrines



Les intégrines diffèrent des autres protéines d'adhérence cellulaire : 1. Elles sont constituées de **deux sous-unités**. 2. Elles possèdent une double fonction : elles sont liées à la fois à la matrice extracellulaire et au cytosquelette interne.
La sous-unité α d'une intégrine possède deux chaînes liées par un pont disulfure et une tête globulaire exprimant des sites de liaison pour des cations divalents.
La sous-unité β possède deux caractéristiques spécifiques : 1. La chaîne extracellulaire contient des domaines répétitifs riches en cystéine. 2. La portion intracellulaire interagit avec les filaments d'actine par l'intermédiaire de trois protéines de connexion : la **taline**, la **vinculine** et l'**α-actinine**.

D'autres membres de la superfamille des Ig assurent d'importantes fonctions dans le phénomène d'extravasation des leucocytes au cours de l'inflammation. C'est le cas des **molécules d'adhérence intercellulaires** 1 et 2 (**ICAM-1** et **ICAM-2**) situées à la surface des cellules endothéliales. Lorsqu'un processus d'inflammation est déclenché, ICAM-1 est exprimée pour faciliter la migration transendothéliale des leucocytes (voir Chapitre 6).

Les **intégrines** (Figure 1-9) diffèrent des cadhérines, des sélectines et des membres de la superfamille des Ig car ce sont des **hétérodimères** formés par l'association de deux **sous-unités** α et β codées par des gènes différents. Il existe près de 22 types d'hétérodimères d'intégrines formés à partir de 17 formes de sous-unité α et de 8 formes de sous-unité β.

Presque toutes les cellules expriment une ou plusieurs intégrines. Comme pour les cadhérines, le domaine cytoplasmique de la sous-unité ß de l'intégrine est relié aux filaments d'**actine** par l'intermédiaire de **protéines de connexion** (**taline**, **vinculine** et **α-actinine**).

Le domaine extracellulaire des intégrines se lie à la **séquence tripeptidique RGD** (**Arg-Gly-Asp**) présente dans la **laminine** et la **fibronectine**, deux composants majeurs de la membrane basale qui représente un type particulier de matrice extracellulaire. À leur tour, la laminine et la fibronectine interagissent avec différents types de collagène (notamment le **collagène de type IV**), des **protéoglycanes à héparane sulfate** et l'**entactine** (encore appelée **nidogène**).

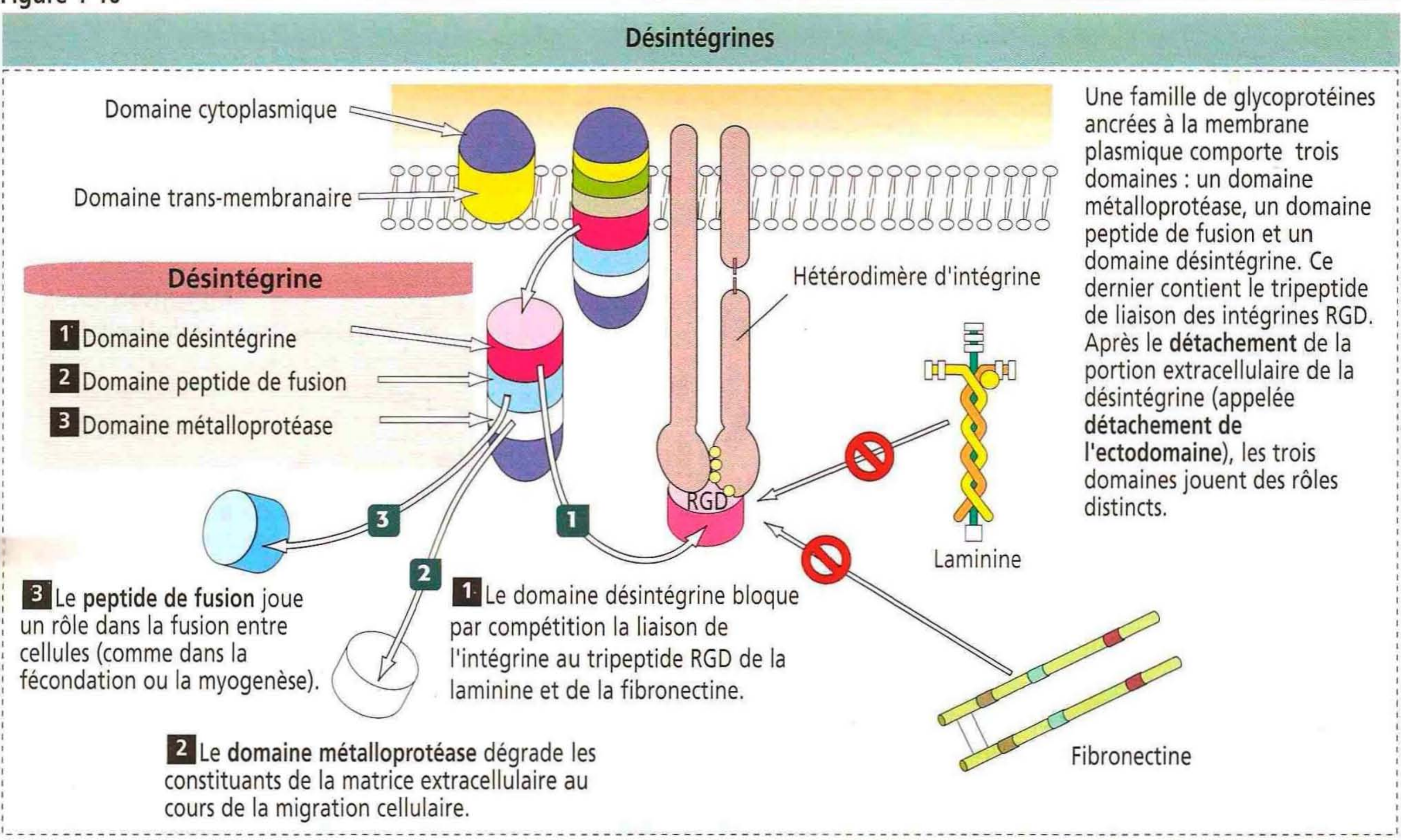
Les relations intégrine-matrice extracellulaire sont fondamentales dans la migration cellulaire vers des sites précis au cours de l'embryogenèse et peuvent s'interrompre lorsque la mobilité cellulaire est nécessaire. La liaison réversible de la cellule à la matrice extracellulaire médiée par les intégrines peut être interrompue par de petits peptides appelés **désintégrines**. Ces désintégrines sont présentes dans le venin de serpent.

Les désintégrines (Figure 1-10) contiennent plusieurs domaines incluant :

1. Un **domaine RGD** qui se fixe aux intégrines et qui, par compétition, empêche la fixation des cellules médiée par les intégrines à la laminine, à la fibronectine et à d'autres protéines de la matrice extracellulaire.

2. Un **domaine métalloprotéase** qui dégrade les composants de la matrice et permet le déplacement de la cellule.

Figure 1-10



3. Un **domaine peptide de fusion** qui induit vraisemblablement la fusion des gamètes mâle et femelle au cours de la fécondation (voir Chapitre 23) et la fusion des myoblastes lors du développement musculaire.

En plus de leur rôle dans les relations cellule-matrice, les intégrines participent également aux interactions de cellule à cellule. Des intégrines contenant des sous-unités β_2 sont exprimées à la surface des leucocytes et interviennent dans la liaison entre cellules. Un exemple en est donné par l'hétérodimère d'intégrine $\alpha_1\beta_2$ qui se fixe à des ligands des surfaces des cellules endothéliales au cours de la phase d'extravasation du processus d'extravasation (Figure 1-11).

Les intégrines répondent aux interactions cellulaires en modifiant leurs caractéristiques d'adhésion par rapport aux molécules de la matrice extracellulaire. Cette réponse est appelée « **inside-out signaling** ». De plus, les intégrines régulent une cascade intracellulaire complexe en réponse à des modifications extracellulaires.

Jonctions cellulaires

Même si les molécules d'adhérence cellulaire sont responsables de l'adhésion entre cellules, des jonctions cellulaires sont nécessaires pour assurer une stabilité plus forte. De plus, le mouvement des solutés, des ions et de l'eau à travers une couche épithéliale se fait à la fois **à travers** et **entre** les cellules individuelles qui la composent. Le **transport transcellulaire** est contrôlé par de nombreux canaux et transporteurs. Le **transport paracellulaire** est assuré par un contact intercellulaire continu ou **jonctions cellulaires**. Une déficience en jonctions cellulaires provoque des maladies héréditaires ou acquises liées à l'inefficacité des barrières épithéliales.

Les **jonctions cellulaires** sont des **structures symétriques** formées entre deux cellules adjacentes. Il existe trois principaux types de jonctions cellulaires **symétriques** (Figure 1-12) :

1. Les **jonctions serrées**.
2. Les **jonctions d'ancrage**.
3. Les **jonctions communicantes** ou *gap junctions*.

Les **jonctions serrées** (aussi appelées *tight junctions* ; Figure 1-13) ont deux fonctions principales :

Figure 1-11

Extravasation et « *homing* » : deux processus faisant intervenir des sélectines et des intégrines

1 Les leucocytes circulants résistent aux forces de cisaillement pour se rapprocher lentement de l'endothélium vasculaire (N.D.T. : margination).

Phase des sélectines

Phase des intégrines

Roulade

Intégrines

Migration transendothéliale

Forces de cisaillement

Ligand contenant un carbohydrate

Adhérence

Sélectines

Milieu extracellulaire

2 Le ralentissement du flux circulatoire induit un relâchement de l'adhésivité à l'endothélium et les leucocytes se mettent à rouler (« *rolling* », roulade ou roulement). Les sélectines présentes à la surface de la cellule endothéliale se fixent sur les ligands carbohydratés de la surface du leucocyte.

3 Les récepteurs de type intégrine sont rapidement activés à la surface du leucocyte au cours du roulement. Des médiateurs chimiques libérés au niveau des sites de l'inflammation stimulent l'activation des intégrines. Les intégrines renforcent la liaison du leucocyte à la surface de la cellule endothéliale.

3 La migration transendothéliale (N.D.T. : diapédèse) est régulée par les intégrines qui interagissent avec des ligands situés à la surface de la cellule endothéliale.

La plupart des leucocytes circulent dans le sang sans interagir avec les autres cellules sanguines ni avec les cellules endothéliales bordant les vaisseaux sanguins. Néanmoins, une partie des **lymphocytes** participe à un processus de recirculation permanente à travers les tissus lymphoïdes. Ce phénomène appelé « *homing* » fait intervenir de nombreuses molécules d'adhérence qui aident les lymphocytes à regagner les différents compartiments lymphoïdes de l'organisme. L'interaction entre un lymphocyte et une cellule endothéliale requiert la présence de deux types de protéines d'adhérence cellulaire : les **sélectines** et les **intégrines**. Les polynucléaires **neutrophiles** utilisent un mécanisme analogue pour quitter les vaisseaux sanguins, principalement les veinules post-capillaires, et gagner les sites de l'inflammation. La migration des leucocytes du courant sanguin vers les tissus s'effectue en plusieurs étapes représentées ci-dessus.

1. Elles déterminent la **polarité d'une cellule épithéliale** en séparant le domaine apical du domaine latéro-basal et en empêchant la libre diffusion des lipides et des protéines entre eux.

2. Elles empêchent le libre passage de substances à travers une couche cellulaire épithéliale (**barrière de transport paracellulaire**).

Les membranes cellulaires de deux cellules adjacentes s'accolent à intervalles réguliers pour assurer l'étanchéité de l'espace intercellulaire apical. Ces zones de contact étroit existent autour de l'ensemble de la surface cellulaire, comme une ceinture, formant des bandes anastomosées d'**occludine**, une protéine transmembranaire constituée de quatre sous-unités. L'occludine interagit avec quatre protéines principales : **ZO-1**, **ZO-2**, **ZO-3** et **AF-6**. Les **claudines** (Lat. *claudere*, fermer), famille de 16 protéines transmembranaires formant des fibrilles linéaires dans les jonctions serrées, confèrent à la barrière des propriétés de transport paracellulaire. Une mutation d'un gène codant pour la claudine 16 est à l'origine, chez l'homme, d'un syndrome rare de **perte de magnésium au niveau rénal** caractérisé par une hypomagnésémie et par un collapsus.

Les jonctions serrées peuvent être observées par des techniques de **cryo-fracture** sous forme d'un **réseau d'ondulations ramifiées et anastomosées**. Nous décrirons dans le Chapitre 2 la technique de cryo-fracture permettant d'étudier les membranes cellulaires.

Les **jonctions d'ancrage** se situent sous les jonctions serrées, en général près de la face apicale de l'épithélium. Il existe trois types de jonctions d'ancrage (voir Figures 1-12, 1-14, 1-16 et 1-17) :

Figure 1-12

Jonctions cellulaires

Jonctions serrées
Elles définissent la polarité cellulaire et contrôlent le passage de substances entre cellules adjacentes. Les jonctions serrées ont une distribution en **ceinture**, comme un ruban interne entourant les cellules.

Zonula adherens (ou desmosome en bande)
Cette jonction d'ancrage a une disposition en **bande complète** et est associée aux filaments d'**actine**.

Macula adherens (ou desmosome en tache)
Cette jonction d'ancrage a une distribution ponctuelle et est associée aux **filaments intermédiaires**.

Hémidesmosome
Les hémidesmosomes unissent le domaine basal d'une cellule épithéliale à la lame basale. Les **filaments intermédiaires** sont associés à une **plaque** cytoplasmique.

On remarquera que les jonctions serrées et les jonctions communicantes **ne sont pas** associées aux constituants du cytosquelette.

Lame basale

Jonction serrée

Zonula adherens

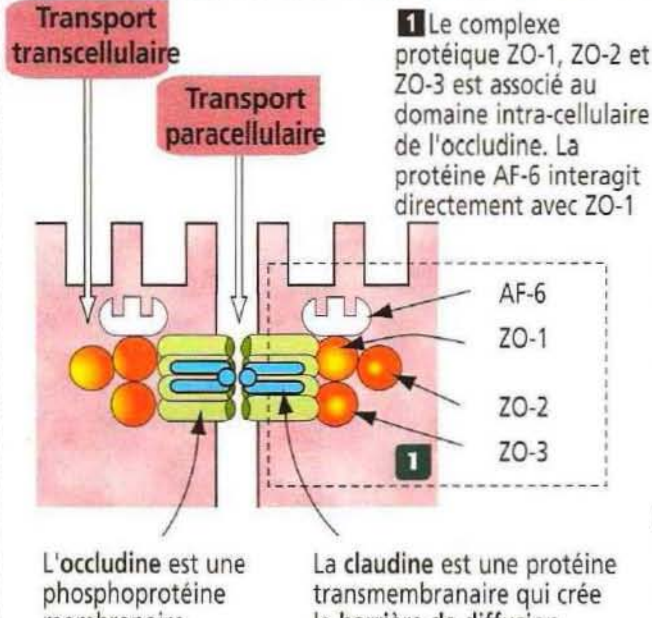
Macula adherens

Jonctions communicantes *(gap junctions)* Elles relient fonctionnellement deux cellules adjacentes. Une jonction communicante est formée par de **connexons**, structures de type canalaire permettant le passage de petites molécules (~ 1,2 kDa) entre les cellules.

1. La **zonula adherens** (ou **desmosome en bande**).
2. La **macula adherens** (ou **desmosome en tache**).

Figure 1-13

Jonctions serrées (*tight junctions*)



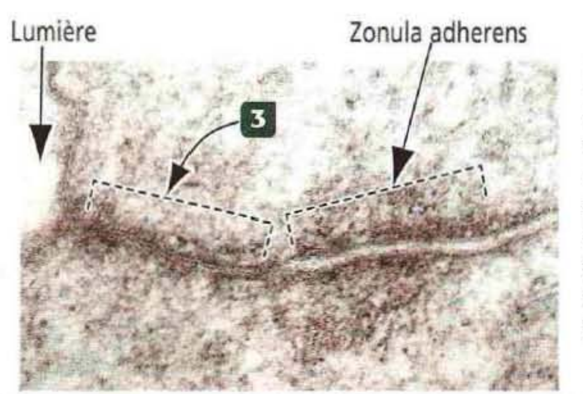
1 Le complexe protéique ZO-1, ZO-2 et ZO-3 est associé au domaine intra-cellulaire de l'occludine. La protéine AF-6 interagit directement avec ZO-1

L'**occludine** est une phosphoprotéine membranaire intégrale. L'interaction entre les molécules d'occludine et de claudine de deux cellules adjacentes régule le **transport *paracellulaire***.

La **claudine** est une protéine transmembranaire qui crée la **barrière de diffusion paracellulaire** pour les solutés, les ions et l'eau.



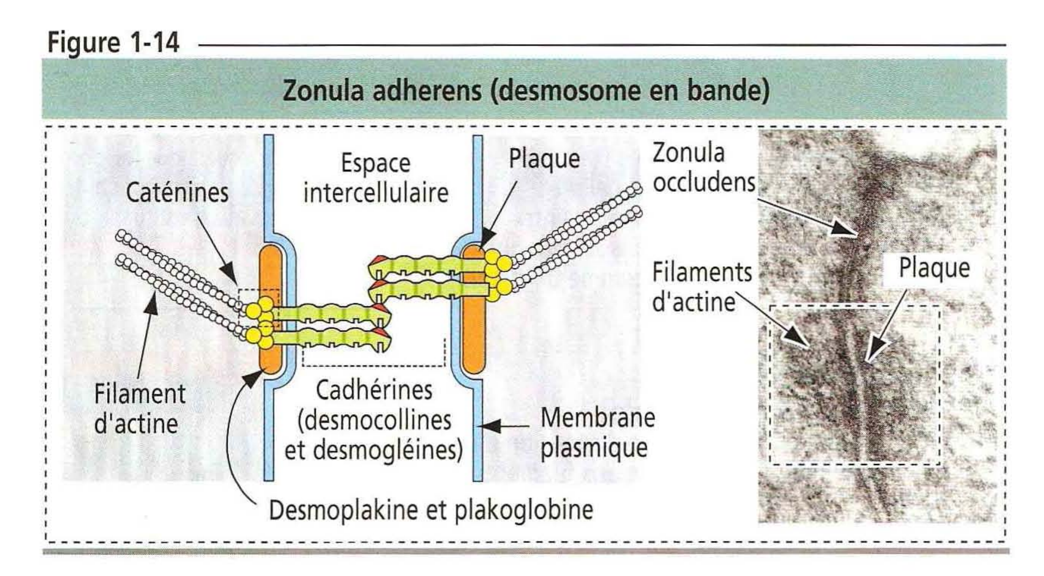
2 Dans les **préparations par cryo-fracture**, les jonctions serrées apparaissent sous forme de **crêtes ondulées** ramifiées et **anastomosées** formant un réseau, près du domaine apical de la cellule. Les crêtes représentent l'occludine, protéine membranaire intégrale associée aux surfaces protoplasmiques fracturées.



3 Sur coupes fines, l'espace intercellulaire est obturé par l'**occludine**, la **claudine** et des **protéines associées**. La **zonula adherens** ou desmosome en bande est habituellement située sous les jonctions serrées.

Figure 1-14

Zonula adherens (desmosome en bande)



3. L'**hémidesmosome.**

Comme les jonctions serrées, la **zonula adherens** est une jonction en forme de **bande complète.** La zonula adherens (Figure 1-14) est associée aux **microfilaments d'actine.** Cette association est contrôlée par l'interaction de **cadhérines** (**desmocollines** et **desmogléines**) avec les **caténines** (α, β et γ). Les principales desmogléines exprimées au niveau de l'épiderme sont la desmogléine 1 et la desmogléine 3 (Figure 1-15).

La **macula adherens** (encore appelée **desmosome en tache**) est une jonction en forme de pastille associée aux **filaments intermédiaires** (aussi appelés **tonofilaments**) s'étendant d'une tache à l'autre, sur les faces latérales et basale des cellules épithéliales (Figure 1-16). Les desmosomes apportent de la résistance et de la rigidité à une couche cellulaire épithéliale.

Par contraste avec les jonctions serrées, les membranes cellulaires adjacentes reliées par des zonula adherens et des macula adherens sont séparées par un espace intercellulaire relativement large. Cet espace est occupé par la partie glycosylée des protéines de la famille des **cadhérines, desmogléines** et **desmocollines**, amarrées à des **plaques cytoplasmiques** contenant de la **desmoplakine** et de la **plakoglobine**. Les plaques cytoplasmiques sont attachées à la face cytosolique de la membrane plasmique. L'emboîtement de cadhérines identiques unit deux cellules ensemble par une liaison homophilique Ca^{2+}-dépendante, comme nous l'avons vu précédemment.

La **desmogléine 1** et la **desmogléine 2** maintiennent la cohésion de l'épiderme, épithélium pavimenteux stratifié. Des auto-anticorps anti-desmogléine 1 sont responsables d'une maladie bulleuse (perte de l'adhérence cellulaire) de la peau appelée **pemphigus foliacé** (voir Figure 1-15).

Figure 1-15

Desmogléines dans une dermatose : le pemphigus foliacé

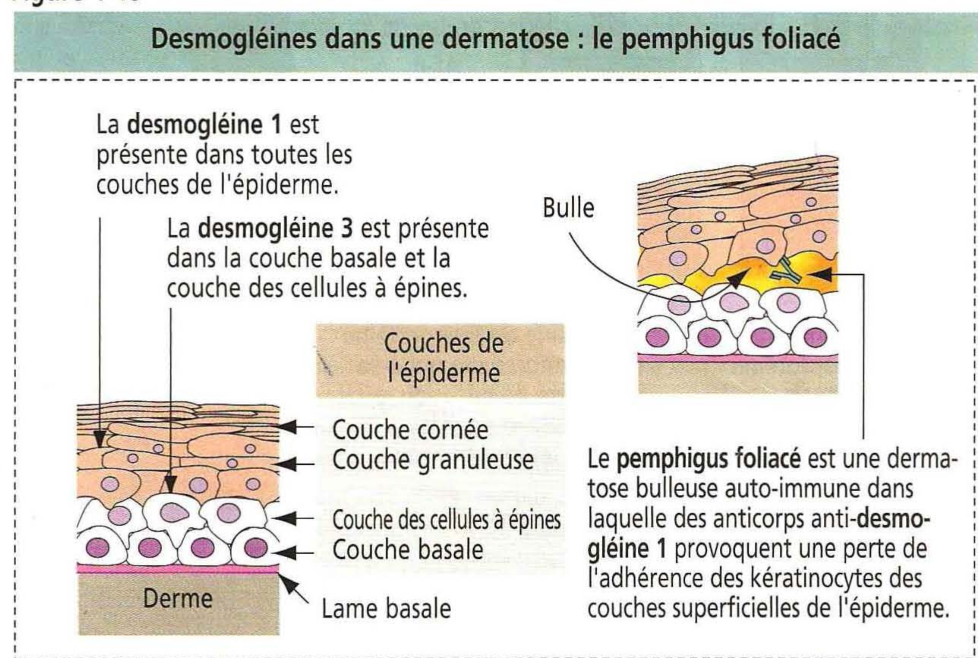
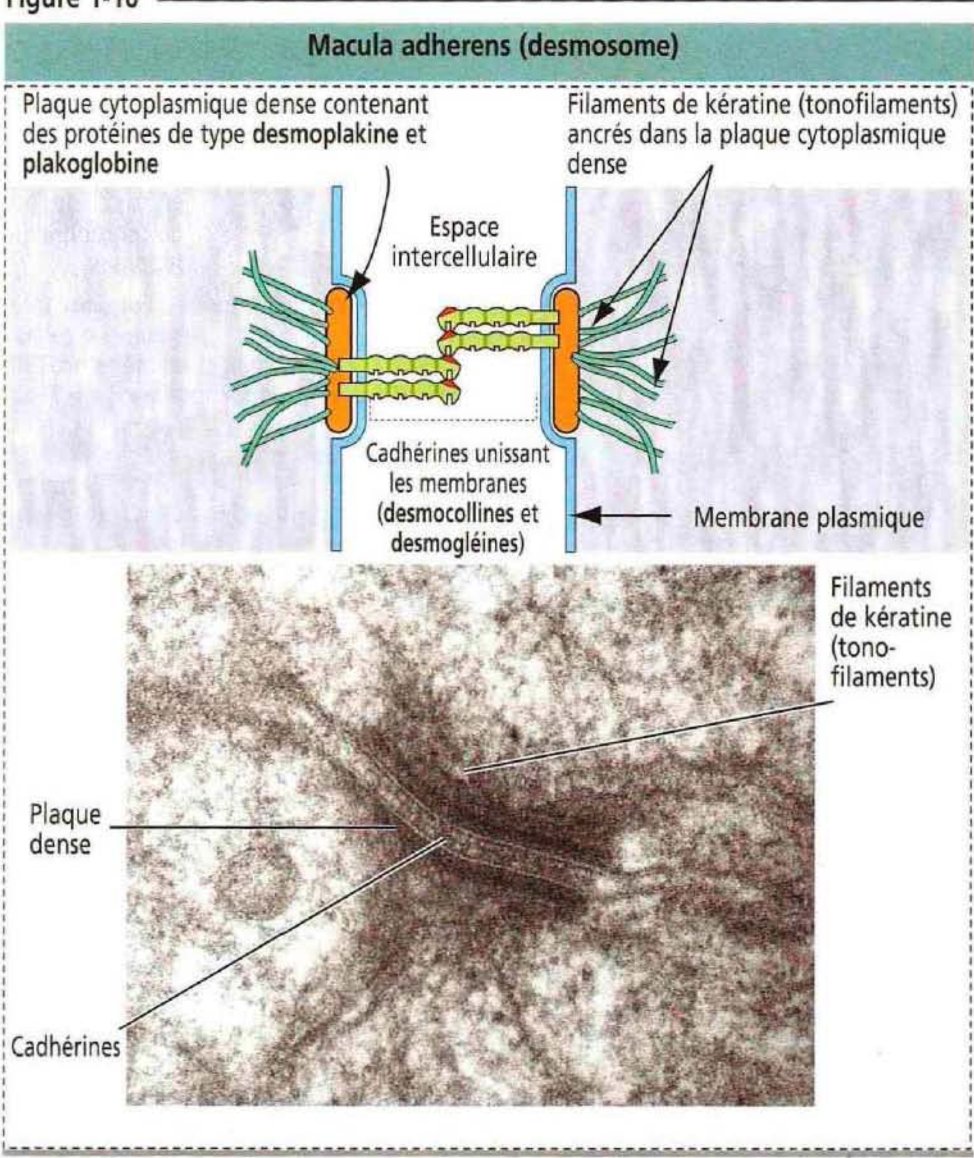


Figure 1-16



Les **hémidesmosomes** sont des structures **asymétriques** attachant le domaine basal d'une cellule épithéliale à la lame basale sous-jacente (Figure 1-17).

Les hémidesmosomes ont une organisation différente de celle des macula adherens ou desmosomes. Un hémidesmosome est constitué :

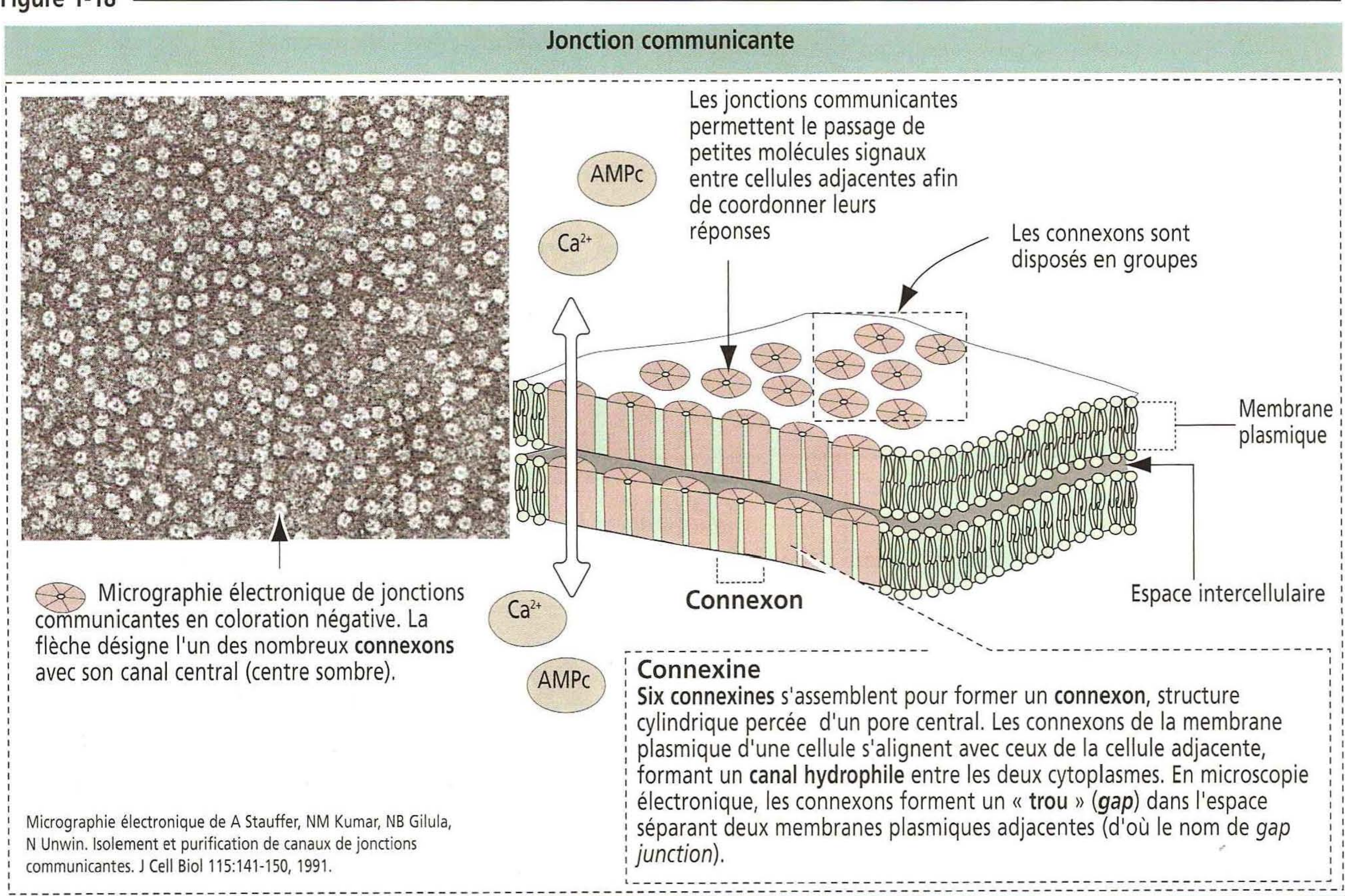
1. D'une **plaque cytoplasmique** ou **plateau** associée aux filaments intermédiaires (aussi appelés **filaments de kératine** ou **tonofilaments**).

Figure 1-17

Hémidesmosome

Filaments de kératine
Epiderme
Plateau
Plaque
Filaments d'ancrage (laminine 5)
Lame basale
Filaments de kératine (tonofilaments)
Plateau
Membrane plasmique
Plaque
Filaments d'ancrage (laminine 5)
Lame basale

Figure 1-18



2. D'une **plaque membranaire** attachant l'hémidesmosome à la lame basale par des **filaments d'ancrage** (constitués de **laminine** 5).

Bien que les hémidesmosomes ressemblent à des moitiés de desmosomes, on ne retrouve aucun des composants chimiques de ces derniers dans les hémidesmosomes. Les hémidesmosomes augmentent la stabilité globale des tissus épithéliaux en reliant les filaments intermédiaires du cytosquelette aux constituants de la lame basale. Nous décrirons plus en détail la structure des hémidesmosomes ainsi que leurs fonctions lorsque nous étudierons la structure des filaments intermédiaires dans la partie concernant le cytosquelette.

Les **jonctions communicantes** ou *gap junctions* sont formées par des protéines membranaires intégrales appelées **connexines. Six connexines s'associent pour former un connexon**, structure cylindrique creuse qui traverse la membrane plasmique. L'alignement bout à bout des connexons de cellules adjacentes permet la constitution d'un canal de communication directe (de 1,5 à 2,0 nm de diamètre) entre les cytosols de deux cellules voisines (Figure 1-18). Les connexons ont tendance à se **regrouper** et peuvent former des disques d'environ 0,3 µm de diamètre.

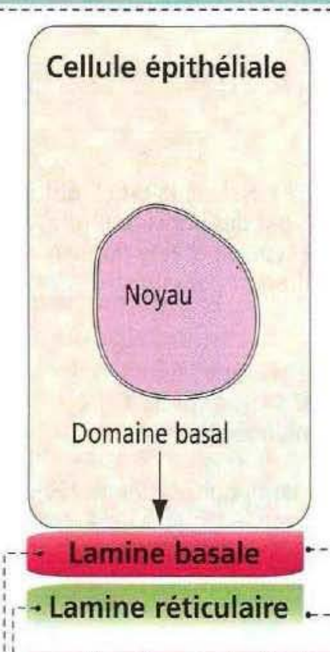
Ces jonctions facilitent le mouvement de molécules de diamètre atteignant 1,2 nm (comme les ions Ca^{2+} et l'adénosine monophosphate cyclique, [AMPc]) entre cellules. Les canaux des connexons se ferment lorsque la concentration calcique est élevée. Ce type de jonction est responsable du « **couplage** » chimique et électrique de cellules voisines. Les **cellules myocardiques**, reliées par des jonctions communicantes permettant la transmission de signaux électriques, en représentent un exemple typique.

Application clinique : mutations des connexines en pathologie humaine

Plusieurs maladies résultent de mutations des gènes codant pour les connexines. Par exemple, des mutations au niveau de la **connexine 26**, fortement exprimée par les cellules de la cochlée, sont associées à une **surdité**. Des mutations au niveau de la **connexine 32** sont observées dans les **neuropathies de Charcot-Marie-Tooth** résultant de la dégénérescence progressive des nerfs périphériques, caractérisée par une faiblesse et

Figure 1-19

La membrane basale

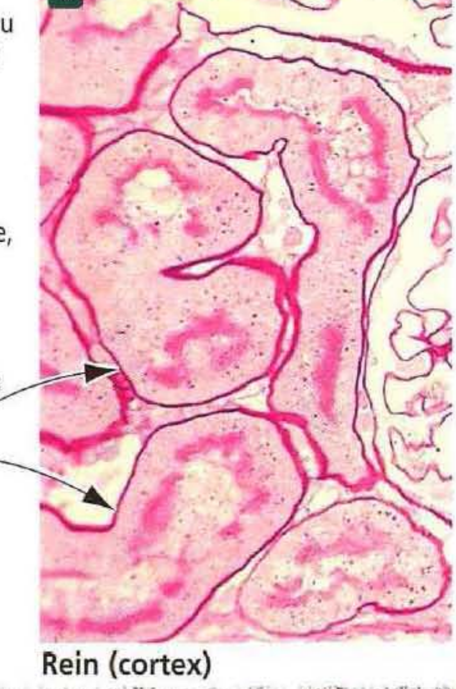


1 La **membrane basale**, composant extracellulaire en contact direct avec le domaine basal des cellules épithéliales, est visible au microscope optique après coloration par la technique du *periodic acid-Schiff*, encore appelée **technique du PAS**.

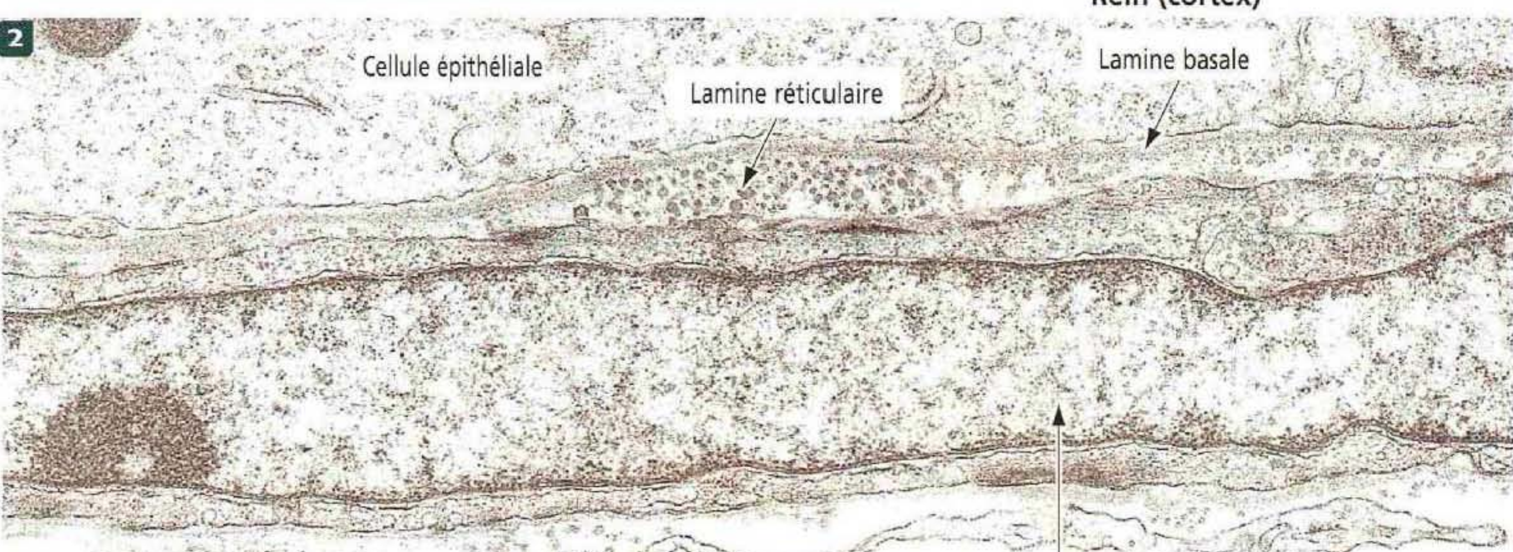
2 En microscopie électronique, la membrane basale apparaît formée de deux couches ou lamines :
1. Une **lamine basale**, contenant de la laminine, de la fibronectine, du collagène de type IV, des protéoglycanes de type héparane sulfate et de l'entactine.
2. Une **lamine réticulaire** contenant du collagène de type III (encore appelé fibres réticulaires).
Les composants de ces deux lamines sont des glycoprotéines. Elles sont **PAS-positives**.

En **microscopie optique**, les deux lamines ont l'aspect d'une **membrane basale** unique après coloration par la technique du PAS.

En **microscopie électronique**, chaque lamine peut être observée sous forme d'une entité propre.



Rein (cortex)



La coloration du PAS (periodic acid-Schiff)

Le PAS est une technique histochimique largement utilisée pour mettre en évidence les groupements 1,2-glycol ou 1,2-amino-alcool, comme ceux présents dans le glycogène, le mucus et les glycoprotéines.
L'**acide périodique**, un oxydant, transforme ces groupements en **aldéhydes**. Le **réactif de Schiff**, une fuchsine incolore, réagit avec les aldéhydes pour donner un produit **rouge-violet** *(magenta) caractéristique.*
Les structures PAS-positives les plus importantes sont les **membranes basales**, le **glycocalyx**, le **mucus** produit par les cellules caliciformes, les **hormones glycoprotéiques** stockées dans les cellules de l'hypophyse et les **collagènes**.

une atrophie des muscles distaux et par une diminution des réflexes ostéo-tendineux. Des mutations de la **connexine** 50 sont associées à des **cataractes congénitales**, aboutissant à la **cécité**.

Laminine, fibronectine et membrane basale

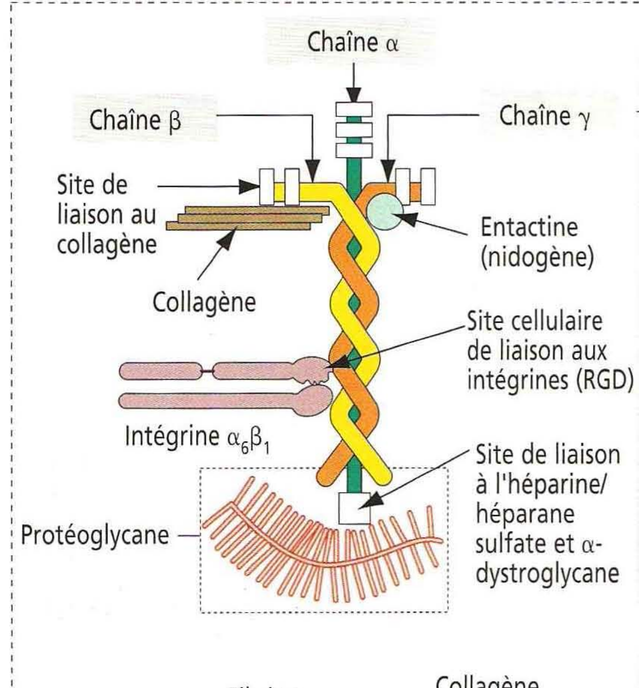
Nous avons vu que les intégrines régulaient les interactions cellule-matrice par leur affinité de liaison avec le domaine RGD de la laminine et de la fibronectine (voir Figure 1-9). La **laminine** et la **fibronectine** sont des protéines distinctes de la matrice extracellulaire et sont associées aux collagènes, aux protéoglycanes et à d'autres protéines pour constituer une **membrane basale**, structure de soutien de la plupart des épithéliums.

La membrane basale est formée de deux composantes (Figure 1-19) :

1. Une **lamine basale**, matrice extracellulaire en feuillet au contact direct des cellules épithéliales. *La lamine basale résulte de l'auto-assemblage de molécules de laminine avec* du collagène de type IV, de l'entactine et des protéoglycanes. 2. **Une lamine réticulaire** — constituée de fibres de collagène — soutenant la lamine basale et en continuité avec le tissu conjonctif.

Figure 1-20

Laminine et fibronectine

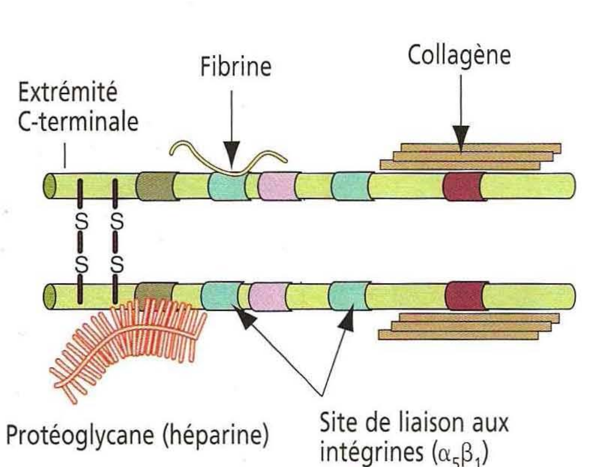


Laminine

La laminine est le constituant principal de la lamine basale. Elle est constituée de trois chaînes polypeptidiques reliées entre elles par des ponts disulfure, appelées chaînes α, β et γ. Des variants de chaque type de chaîne donnent naissance à plusieurs isoformes de laminine qui diffèrent par leur structure et leur fonction.

La laminine possède des sites de liaison à des récepteurs de la surface cellulaire (**intégrines**), au collagène de type IV et à d'autres protéines d'adhérence (comme l'**entactine**, encore appelée **nidogène**).

Les monomères de laminine s'associent spontanément pour former un réseau entrant dans la constitution de la **lamine basale**.



Fibronectine

La fibronectine est une glycoprotéine formée par deux chaînes identiques reliées entre elles par des ponts disulfure près de son extrémité C-terminale.

Il existe deux formes de fibronectine : 1. La **fibronectine plasmatique**, produite par les **hépatocytes** et libérée dans la circulation sanguine.
2. La **fibronectine cellulaire**, produite par les fibroblastes, constituant de la matrice extracellulaire.

La fibronectine possède deux sites de fixation pour les **intégrines**, le **collagène**, l'**héparine** et la **fibrine**.

La microscopie électronique permet de distinguer la lamine basale et la lamine réticulaire. En microscopie optique, l'association de ces deux lamines reçoit le nom de membrane basale que l'on peut observer grâce à la coloration du PAS (*periodic acid-Schiff*) (voir Figure 1-19).

La lame basale possède des fonctions spécifiques selon les tissus. Par exemple, la double lame basale du corpuscule rénal représente l'élément le plus important de la **barrière de filtration glomérulaire** au cours de l'étape initiale de formation de l'urine (voir Chapitre 14). Dans le muscle strié, la lame basale maintient l'intégrité du tissu et son interruption est à l'origine de dystrophies musculaires (voir Chapitre 7). Au cours de la migration des cellules germinales primordiales, un matériel de type lamine basale guide la progression des cellules vers les crêtes génitales en préparation pour le développement des gonades. En outre, la lame basale ne se contente pas de fournir un support aux épithéliums mais participe également à d'autres fonctions cellulaires non épithéliales.

La **laminine** (Figure 1-20) est une protéine cruciforme constituée de trois chaînes : la **chaîne α**, la **chaîne β** et la **chaîne γ**. Les molécules de laminine peuvent s'associer entre elles pour former un polymère en filet. La laminine et le **collagène de type IV** sont les principaux composants de la lamine basale et sont tous deux synthétisés par les cellules épithéliales reposant sur la lame basale. La laminine possède des sites de liaison à l'**entactine** (encore appelée nidogène), aux **protéoglycanes** (en particulier héparane sulfate, encore appelé perlecane), à l'**α-dystroglycane** (voir Chapitre 7) et aux **intégrines**.

La **fibronectine** (voir Figure 1-20) est constituée de deux chaînes protéiques reliées par des ponts disulfure. La fibronectine est la principale molécule d'adhérence de la

Figure 1-21

Schéma récapitulatif des jonctions cellulaires et des molécules d'adhérence cellulaire

Zonula adherens (desmosome en bande)
Elle consiste en une **plaque dense** associée à des **caténines** (α, β et γ). Des **filaments d'actine** sont reliés aux caténines. L'espace intercellulaire est enjambé par des **cadhérines** reliant deux plaques denses opposées.

Jonction serrée (*tight junction*)
Elle est constituée de protéines transmembranaires, l'**occludine** et la **claudine,** associées à quatre protéines principales (**ZO-1, ZO-2, ZO-3 et AF-6**) de la face interne de la membrane plasmique. L'occludine et la claudine obturent l'espace intercellulaire.

Superfamille des immunoglobulines
Les molécules d'adhérence cellulaire appartiennent à la superfamille des immunoglobulines car elles contiennent des domaines analogues à ceux des immunoglobulines. Les CAMs n'ont pas besoin de Ca^{2+} pour maintenir les interactions d'adhérence **homophiliques**.

Macula adherens (desmosomes en tache)
Les desmosomes sont des structures symétriques comprenant : 1. Des plaques contenant de la **desmoplakine.** 2. Des **cadhérines** de liaison (principalement **desmocollines** et **desmogléines**). 3. Des filaments de kératine attachés aux plaques.

Claudine
Occludine
AF-6
ZO-1, ZO-2 et ZO-3
Actine
Caténines
Cadhérines

Sélectines
Les sélectines sont des molécules Ca^{2+}-dépendantes ayant une affinité de liaison pour les sucres. Les sélectines jouent un rôle important dans les **processus de « *homing* » et d'extravasation des leucocytes.**

Intégrines
Au niveau de la **face externe de la membrane plasmique**, les intégrines interagissent directement avec la fibronectine et la laminine. Au niveau de sa **face interne**, les sous-unités β des intégrines interagissent avec l'actine par l'intermédiaire de plusieurs protéines (**α-actinine, vinculine et taline**).

Hémidesmosomes
Les hémidesmosomes comprennent des protéines spécialisées (**antigènes de la pemphigoïde bulleuse 1 et 2**), l'**intégrine** $\alpha_6\beta_4$ et des filaments d'ancrage (**laminine 5**) qui s'étendent dans la lame basale.
Les **filaments de kératine** sont ancrés dans la plaque cytoplasmique de l'hémidesmosome.

Fibronectine

Protéoglycanes
Les protéoglycanes (principalement de type héparane sulfate) interagissent directement avec la fibronectine et la laminine.

Collagènes

Collagène de type IV

Entactine (nidogène)

Laminine
La laminine est constituée de trois chaînes polypeptidiques (A, B1 et B2) possédant des sites de liaison pour le collagène de type IV, les protéoglycanes, les intégrines et l'entactine.

matrice extracellulaire du tissu conjonctif et elle est produite par les fibroblastes. La fibronectine possède des sites de liaison pour l'**héparine** présente dans les protéoglycanes, pour plusieurs types de **collagènes** (types I, II, III et V) et pour la **fibrine** (dérivée du fibrinogène au cours de la coagulation sanguine).

La fibronectine circulant dans le sang est synthétisée dans le foie par les hépatocytes. Elle diffère de la fibronectine produite par les fibroblastes par la perte d'une ou deux unités répétitives (désignées par les abréviations EDA et EDB pour extra-domaine A et extra-domaine B) résultant de l'épissage alternatif de l'ARNm. La fibronectine circulante se lie à la fibrine, un composant du caillot sanguin qui se forme au niveau d'une plaie vasculaire. Le domaine RGD de la fibronectine ainsi immobilisée se lie à l'intégrine exprimée à la surface des plaquettes activées et le caillot augmente de taille. Nous reviendrons sur les processus de coagulation sanguine et d'hémostase dans le Chapitre 6.

Interactions entre cellules

Nous résumerons les faits les plus marquants concernant les molécules d'adhérence et les jonctions cellulaires.

Figure 1-22

Localisation immunocytochimique des antigènes

Deux techniques sont habituellement utilisées : l'immunocytochimie directe et l'immunocytochimie indirecte. L'immunocytochimie nécessite que les cellules étudiées aient été rendues perméables, en général par un détergent, pour que les molécules d'anticorps (immunoglobulines) puissent entrer dans la cellule et se fixer sur l'antigène correspondant.

Immunofluorescence directe

La molécule d'immunoglobuline ne peut pénétrer dans la cellule intacte.

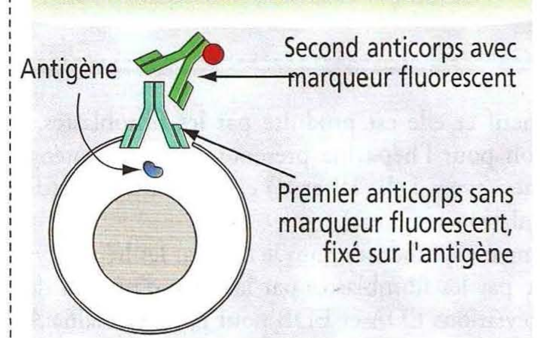
Après traitement par un détergent, la molécule d'immunoglobuline pénètre dans la cellule et se fixe sur l'antigène.

Antigène

Le traitement par un détergent rend la membrane cellulaire perméable à l'anticorps.

L'**immunocytochimie directe** fait intervenir un anticorps spécifique ou un agent ayant une affinité de liaison élective pour un antigène, marqué par un substrat visible (marqueur). Le marqueur attaché à la molécule d'immunoglobuline peut être un colorant fluorescent comme la **fluorescéine** (fluorescence verte) ou la **rhodamine** (fluorescence rouge). Au microscope à fluorescence, seuls les constituants marqués sont visibles sous forme de structures brillantes, fluorescentes. L'immunofluorescence directe implique une seule étape d'incubation et représente un système de détection simple. Des particules d'or (denses aux électrons) fixées sur des molécules d'immunoglobulines sont les marqueurs utilisés dans les techniques d'immunocytochimie en microscopie électronique.

Immunofluorescence indirecte



L'**immunocytochimie indirecte** fait intervenir un second anticorps marqué par une substance visible. Ce second anticorps se fixe sur le premier anticorps non marqué spécifique de l'antigène. La méthode indirecte requiert deux incubations distinctes (l'une avec le premier anticorps, l'autre avec le second) et est plus spécifique pour identifier les antigènes.

Un épithélium est une nappe continue de cellules polarisées reposant sur une membrane basale. La polarité de l'épithélium dépend des jonctions serrées qui divisent les cellules polarisées en une région apicale et une région latérobasale. Les jonctions serrées régulent le transport paracellulaire des solutés, des ions et de l'eau.

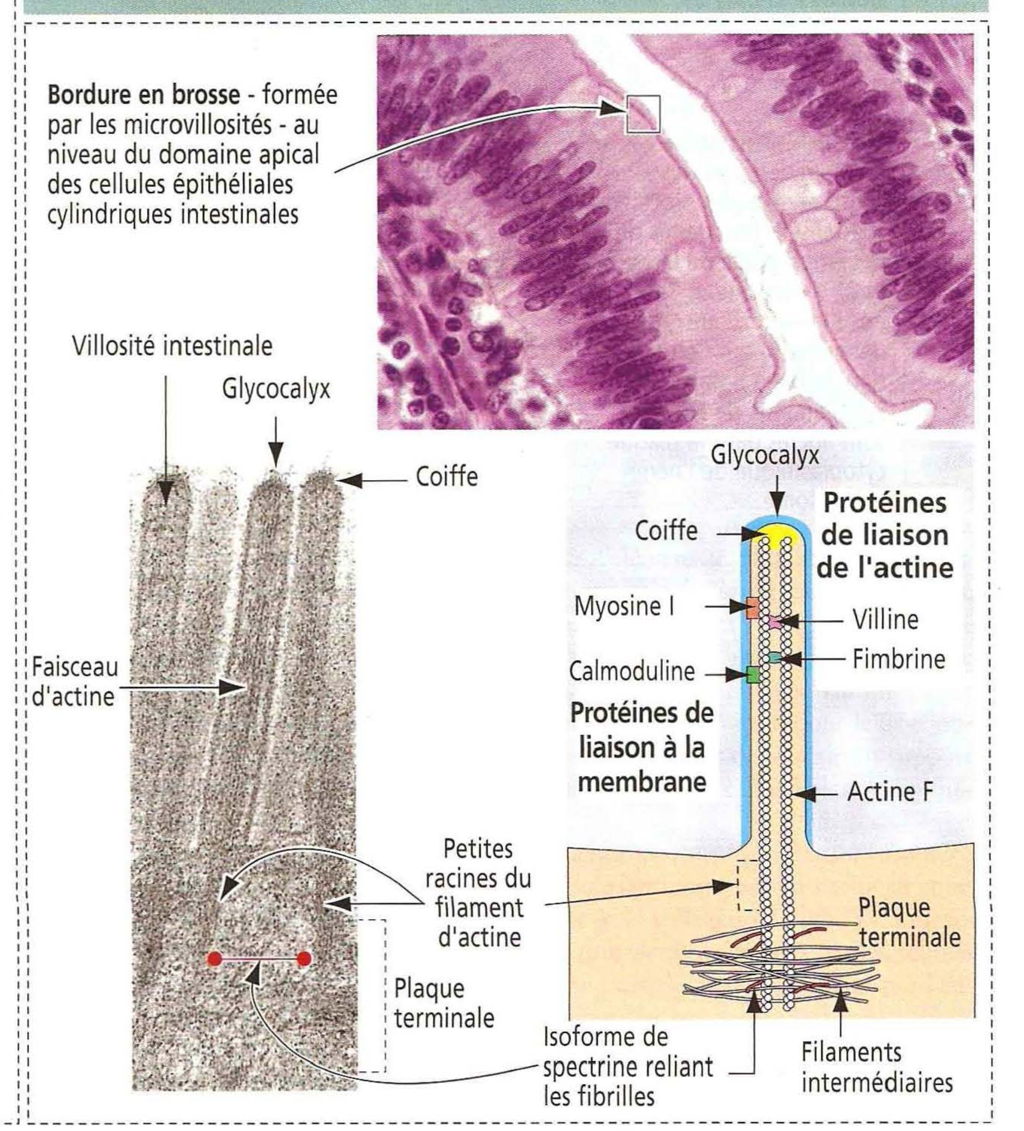
La nature cohésive de l'épithélium dépend de trois facteurs : les jonctions cellulaires, les molécules d'adhérence cellulaire en général et l'interaction des intégrines avec la matrice extracellulaire, produite, pour sa plus grande part, par les fibroblastes. La lame basale est essentielle dans la différenciation des cellules épithéliales au cours de l'embryogenèse.

On remarquera sur la Figure 1-21 que :

1. Le domaine basal des cellules épithéliales est en contact avec la lame basale par l'intermédiaire des hémidesmosomes et des intégrines. Les hémidesmosomes contiennent des intégrines.
2. Les intégrines interagissent directement avec la laminine et la fibronectine, en particulier au niveau du domaine RGD sur lequel les intégrines se fixent.
3. Les collagènes et les protéoglycanes n'interagissent pas directement avec le domaine basal des cellules épithéliales. Au lieu de cela, l'interaction se fait par l'intermédiaire de la laminine et de la fibronectine qui contiennent des sites de liaison spécifiques pour les collagènes, les protéoglycanes et l'entactine.
4. Les domaines latéraux de cellules épithéliales voisines sont réunis par des jonctions serrées, des jonctions d'ancrage (desmosomes en bande ou en taches) et des jonctions communicantes (non représentées sur la Figure 1-21).
5. Les cadhérines sont des constituants des desmosomes en bande ou en tache. Les sélectines et les membres de la superfamille des Ig sont des molécules indépendantes.

Figure 1-23

Des microfilaments forment l'axe central des microvillosités intestinales



Le cytosquelette

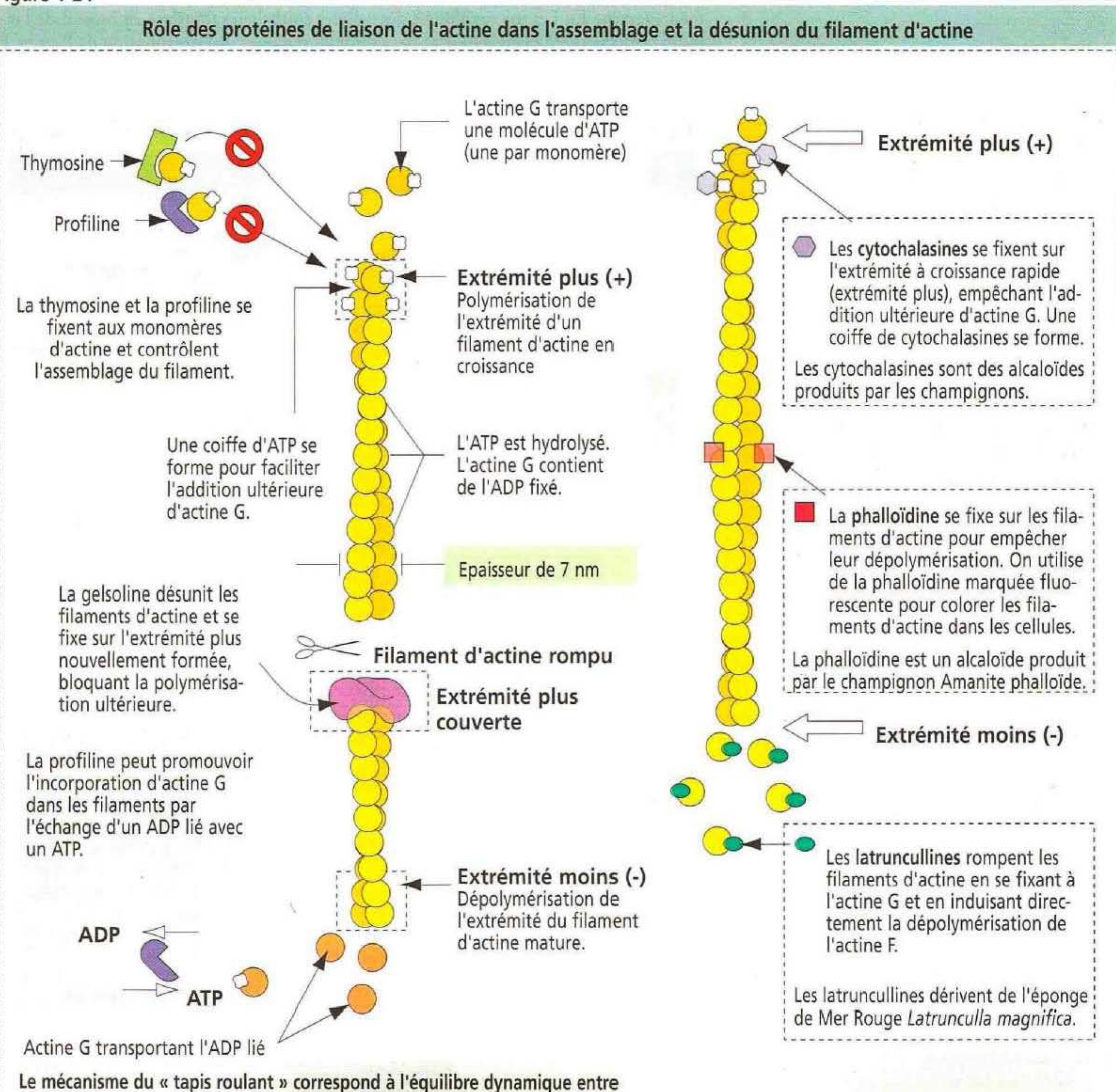
Le cytosquelette est un réseau protéique en trois dimensions réparti à travers le cytoplasme des cellules d'eucaryotes.

Le cytosquelette joue un rôle dans :

1. Les **mouvements cellulaires** (aplatissement des cellules sanguines le long des parois des vaisseaux sanguins ; migration des fibroblastes au cours de la cicatrisation ; mouvements des cellules pendant le développement embryonnaire).
2. Le **soutien** et la **résistance de la cellule.**
3. La **phagocytose.**
4. La **cytokinèse.**
5. L'**adhérence entre cellules** et **entre cellules et matrice extracellulaire.**
6. Les **modifications de forme de la cellule.**

Les constituants du cytosquelette ont d'abord été identifiés en **microscopie électronique.** Ces premières études décrivaient un système de « câbles » cytoplasmiques qui se répartissaient en trois groupes selon leur taille :

Figure 1-24



1. Les **microfilaments** (de 7 nm d'épaisseur).
2. Les **filaments intermédiaires** (de 10 nm d'épaisseur).
3. Les **microtubules** (de 25 nm de diamètre).

Des études biochimiques, comprenant l'extraction des protéines du cytosquelette des cellules par des détergents et des sels, et la translation d'ARNm spécifique in vitro, montrèrent que chaque classe de filaments possédait une organisation protéique simple. Les protéines du cytosquelette, une fois purifiées, furent utilisées comme des antigènes pour la production d'anticorps. Les anticorps sont utilisés comme outils pour la localisation des différentes protéines du cytosquelette à l'intérieur de la cellule. La **localisation immunocytochimique des protéines du cytosquelette** (Figure 1-22) et le **traitement des cellules par différents agents chimiques** rompant l'organisation normale du cytosquelette ont été les instruments permettant de comprendre l'organisation et la fonction du cytosquelette.

Microfilaments

L'**actine** est le constituant principal des microfilaments. Les filaments d'actine sont composés de monomères globulaires (**actine G**) qui se polymérisent pour former des filaments (**actine F**). Les microvillosités des cellules épithéliales (bordure en brosse) de l'intestin (Figure 1-23) et du rein sont des exemples typiques de l'organisation de l'actine F à l'intérieur des microfilaments.

Figure 1-25

La croissance des filaments d'actine peut se faire par leurs deux extrémités ; néanmoins, l'une des extrémités (**extrémité plus**) croît plus rapidement que l'autre (**extrémité moins**). Les monomères d'actine possèdent un site de liaison pour l'adénosine triphosphate (**ATP**) qui est hydrolysé en adénosine diphosphate (**ADP**) après polymérisation. Ainsi, **la polymérisation de l'actine est ATP-dépendante.**

La polymérisation de l'actine s'effectue selon un mécanisme appelé « **tapis roulant** » : **les monomères d'actine G ajoutés à l'extrémité plus du filament cheminent le long du filament jusqu'à ce qu'ils soient perdus par dépolymérisation au niveau de l'extrémité moins** (Figure 1-24).

L'assemblage des monomères d'actine en filaments et l'organisation de ces filaments en épais faisceaux sont contrôlés par différents types de **protéines de liaison de l'actine.** Par exemple, un faisceau de filaments d'actine parallèles formant l'axe d'une **microvillosité** est maintenu dans son intégrité par des protéines d'ancrage de l'actine, la **villine** et la **fimbrine.** Des bras latéraux de **myosine I** et d'une protéine liée au Ca^{2+}, la **calmoduline**, amarrent le faisceau à la membrane plasmique (voir Figure 1-23).

Des protéines de liaison de l'actine, la **thymosine**, la **profiline** et la **gelsoline**, participent à l'assemblage et à la désunion des filaments d'actine.

La **thymosine** capte les monomères d'actine et **empêche** leur assemblage aux filaments.

La **profiline** (voir Figure 1-24) joue un double rôle :

1. Comme la thymosine, la profiline se fixe aux monomères d'actine et bloque leur incorporation dans les filaments.

2. Réciproquement, la profiline peut favoriser l'assemblage de monomères d'actine G dans les filaments en facilitant l'échange d'un ADP lié avec un ATP. On remarquera que **seuls les monomères d'actine-ATP** peuvent s'assembler en filaments.

La **gelsoline** (voir Figure 1-24) possède également un rôle double :

1. C'est une **protéine de couverture** qui empêche la perte ou l'addition de monomères d'actine.

2. C'est une **protéine de fragmentation**. En présence de Ca^{2+}, la gelsoline fragmente les filaments d'actine et reste fixée sur l'extrémité plus, formant une coiffe qui empêche la croissance ultérieure du filament.

Les filaments d'actine prédominent à la périphérie de la cellule où ils constituent un réseau situé sous la membrane plasmique, en association avec les protéines de liaison à l'actine.

Deux exemples sont particulièrement significatifs : 1. Les **microvillosités intestinales** (voir Figure 1-23). 2. La **membrane plasmique des globules rouges** (étudiée au Chapitre 6). La principale protéine de liaison de l'actine dans les globules rouges est la **spectrine**, un tétramère constitué de deux chaînes polypeptidiques distinctes (α et β).

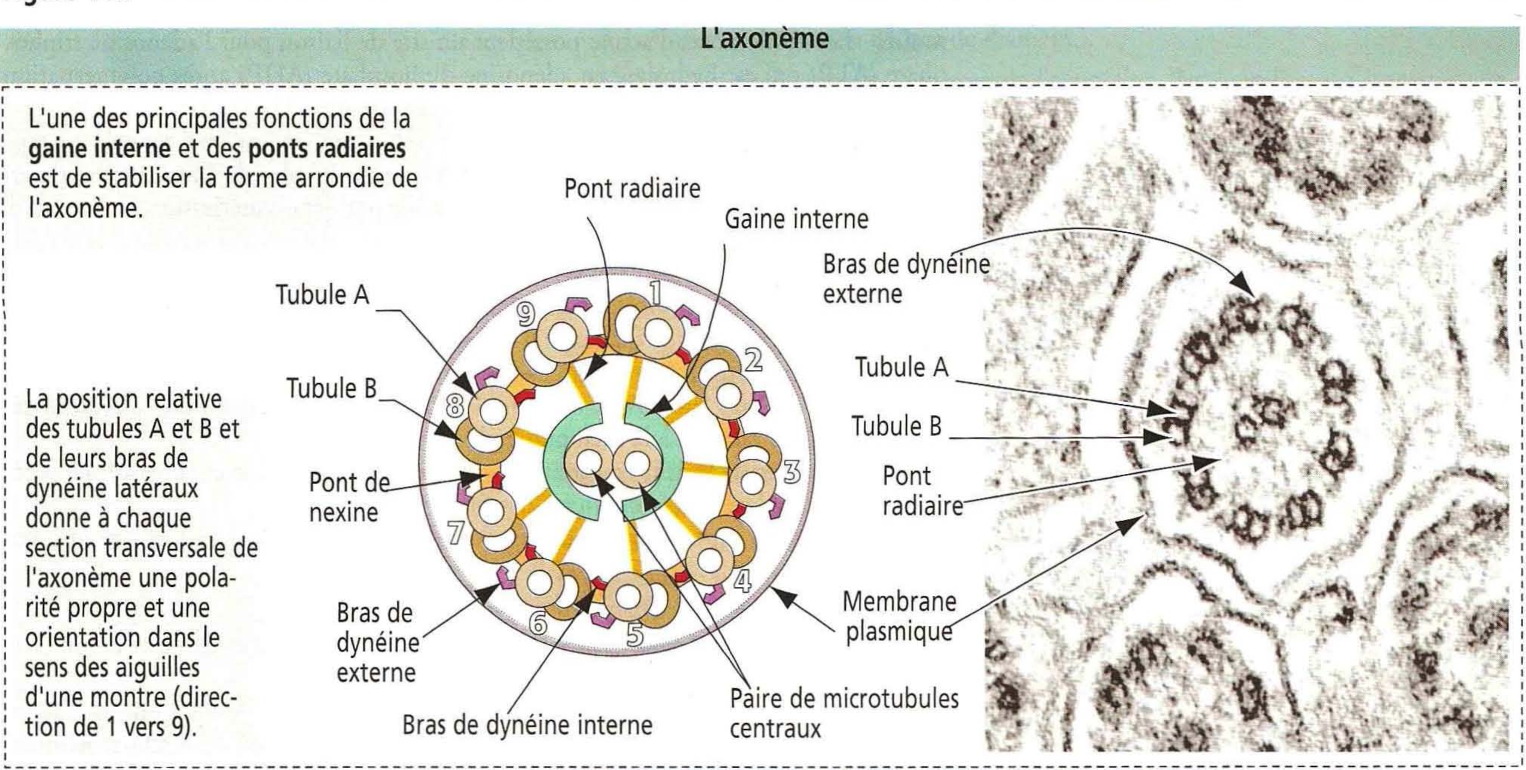
Figure 1-26

L'appareil mitotique

L'appareil mitotique comprend deux composants :
1. Le **centre mitotique.**
2. Le **fuseau mitotique.**
Les trois constituants du centre mitotique sont le **centre organisateur des microtubules** entourant une paire de **centrioles,** et les **microtubules radiaires** (aussi appelés microtubules astériens), amarrant le centre mitotique à la membrane plasmique.
Le fuseau mitotique est constitué de deux types principaux de microtubules prenant naissance dans le centre mitotique : les **microtubules kinétochoriens,** attachés aux **centromères** des chromosomes en métaphase, et les **microtubules polaires,** qui s'imbriquent entre eux au centre de la cellule et qui ne sont pas attachés aux chromosomes.

Les **kinétochores** sont formés par l'assemblage de plusieurs protéines sur l'ADN centromérique au cours de la mitose et de la méiose. Le **centromère** est le site chromosomique d'assemblage du kinétochore.

Figure 1-27



Microtubules

Les microtubules sont constitués de **dimères de tubuline** (Figure 1-25). Chaque dimère de tubuline consiste en deux molécules de tubuline étroitement liées : l'α et la **β-tubuline.** Les sous-unités de tubuline se disposent en rangées longitudinales appelées **protofilaments.** Treize protofilaments se disposent côte à côte pour former un cylindre ou **microtubule**, creusé en son centre. Le diamètre d'un microtubule est de 25 nm.

Figure 1-28

Substances bloquant la fonction microtubulaire

α-tubuline

β-tubuline

La **colchicine**, en se fixant sur les dimères de tubuline, empêche leur assemblage en microtubules. La **vinblastine** et la **vincristine**, utilisées en cancérologie, inhibent également la polymérisation de la tubuline. Le **nocodazole** est un autre inhibiteur protéique de la polymérisation de la tubuline.

Extrémité plus

Le **taxol** se fixe aux microtubules pour empêcher leur dépolymérisation. Le taxol interrompt les mitoses en affectant l'assemblage et la désunion dynamiques du fuseau mitotique, nécessaires à la séparation des chromosomes dans les cellules-filles.

Les antimitotiques sont de puissants inhibiteurs de la polymérisation et de la dépolymérisation des microtubules du fuseau mitotique.

Extrémité moins

Comme les filaments d'actine, les microtubules ont une structure **polarisée.** Ils possèdent une **extrémité plus** qui, en présence d'une faible **concentration de Ca^{2+}** (moins de 10 μM) et de guanosine triphosphate (**GTP**) croît plus rapidement que l'**extrémité moins** (voir Figure 1-25).

En revanche, contrairement aux filaments d'actine, la plupart des microtubules individuels semblent subir des **phases alternées de croissance lente et de dépolymérisation rapide.** Ce processus, appelé **instabilité dynamique**, résulte du turnover continu et rapide des microtubules se déroulant au cours de la **mitose** et de la **méiose.**

Les microtubules doués d'instabilité dynamique s'observent habituellement dans les cellules en division active et les cellules mobiles. Néanmoins, des cellules comme les neurones contiennent des microtubules à longue durée de vie, stabilisés par des **protéines associées aux microtubules** (*microtubule-associated proteins*, MAPs). Ces MAPs :

1. Protègent les microtubules de la désunion (par exemple, les protéines des kinétochores du complexe promoteur de l'anaphase, APC ; voir Mitose dans la partie consacrée au Noyau de la cellule).

2. Inhibent la dissociation de la tubuline (comme les protéines **tau, MAP1** et **MAP2**).

3. Unissent les microtubules adjacents et d'autres structures cellulaires (par exemple, la dynéine cytoplasmique et la kinésine liées aux microtubules et les vésicules de transport).

Au cours de la **mitose**, la polymérisation de la tubuline est coordonnée par un **matériel péricentriolaire**, substance amorphe, dense aux électrons, faisant partie du **centre mitotique** (Figure 1-26). Ce matériel représente un **centre organisateur des microtubules** ou **centrosome** du fuseau mitotique et entoure une paire de **centrioles.**

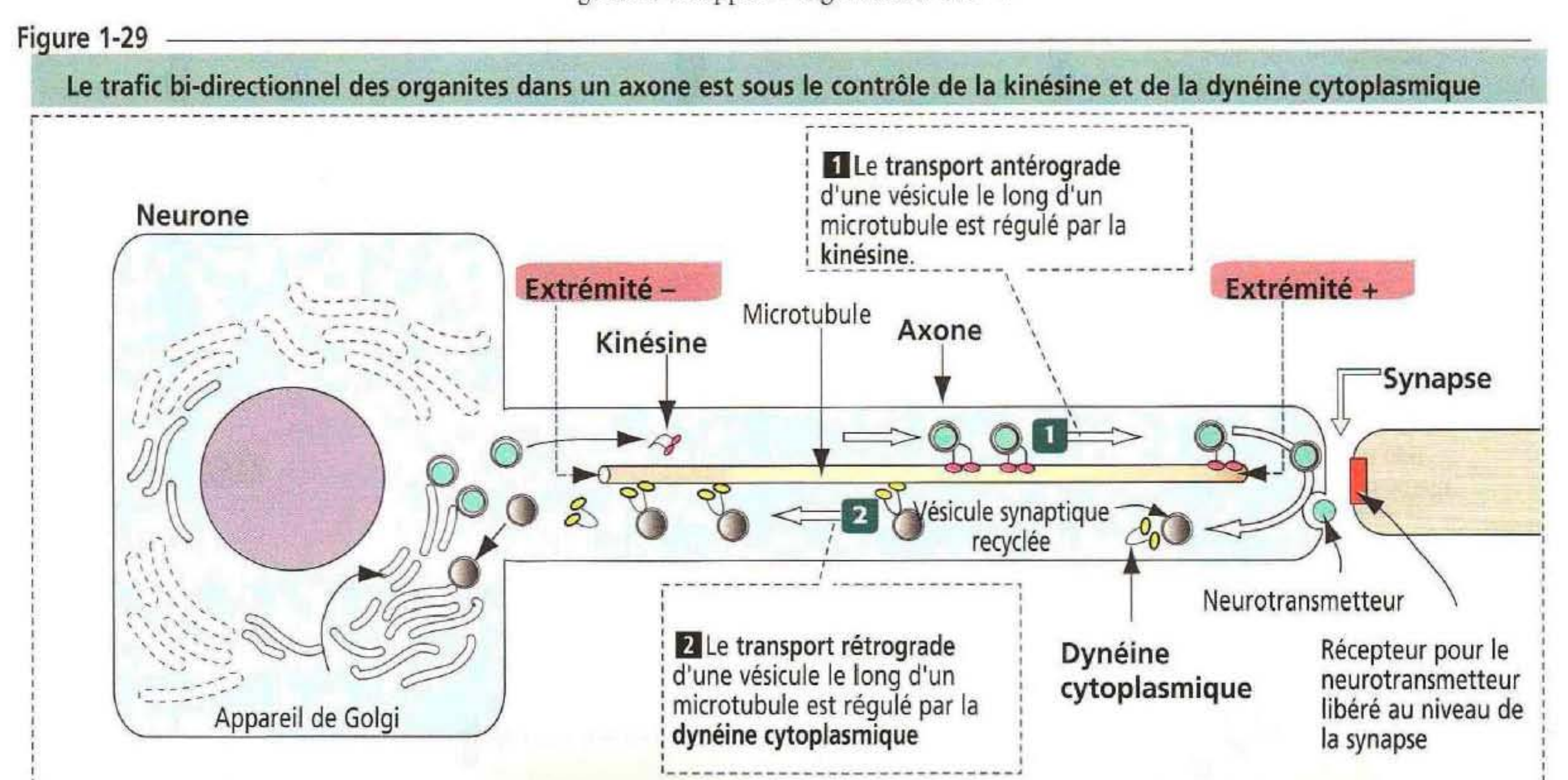
Un **centriole** est un petit cylindre (de 0,2 µm de large et de 0,4 µm de long) constitué de **neuf triplets de microtubules.** Pendant l'interphase, les centrioles se disposent perpendiculairement l'un à l'autre. Avant la mitose, les centrioles se répliquent et forment **deux paires.** Au cours de la mitose, chaque paire migre aux pôles opposés de la cellule d'où elle dirige la formation du **fuseau mitotique** ou **méiotique.** Les microtubules du fuseau, qui subissent les étapes extensives de polymérisation et de dépolymérisation, s'attachent à la région centromérique des chromosomes lors de la métaphase (voir Figure 1-48).

Microtubules des cils et des flagelles

Les cils et les flagelles sont des expansions cytoplasmiques contenant un axe central de microtubules appelé **axonème** (Figure 1-27). L'axonème est constitué de neuf doublets de microtubules périphériques entourant une paire de microtubules centraux. Cet arrangement est appelé « organisation 9+2 ».

Figure 1-29

Le trafic bi-directionnel des organites dans un axone est sous le contrôle de la kinésine et de la dynéine cytoplasmique

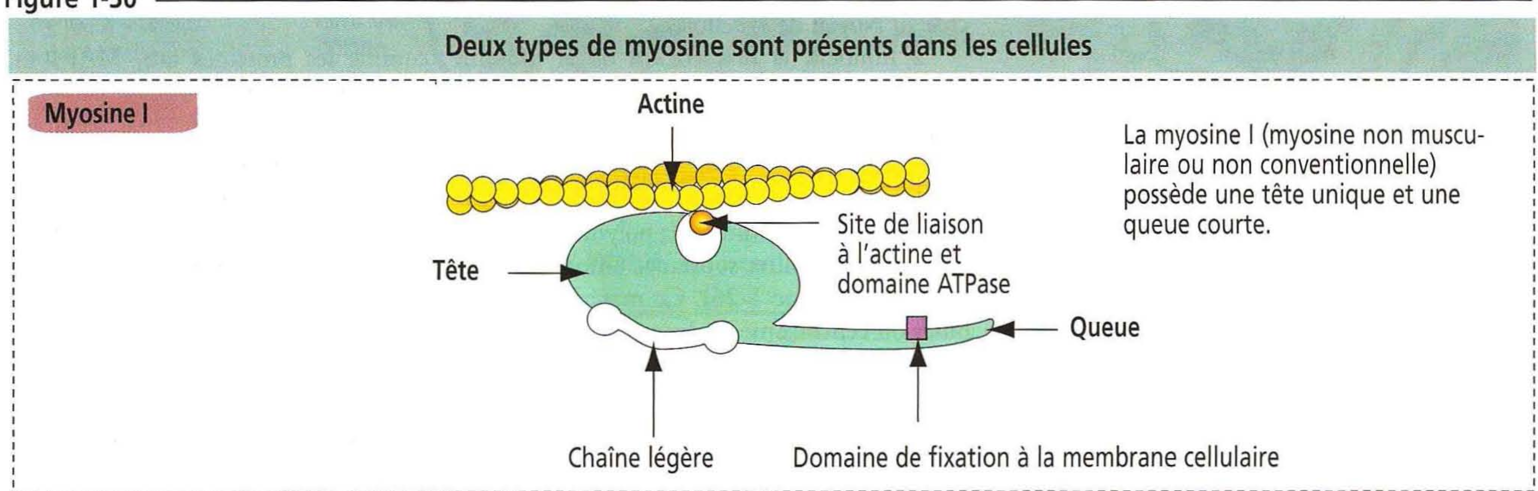


Chaque doublet périphérique est constitué d'un microtubule complet (appelé **tubule A**, de **13 protofilaments**) dont la paroi est commune avec celle d'un microtubule incomplet (appelé **tubule B**, de **10 à 11 protofilaments**). Des **ponts radiaires** s'étendent vers l'intérieur entre les tubules A et une **gaine interne** amorphe entourant la paire de microtubule centraux. Les doublets périphériques adjacents sont unis entre eux par une protéine, la **nexine**.

Des séries de bras protéiques se projettent latéralement à partir des tubules A : les **bras de dynéine internes et externes**, la dynéine correspondant à une adénosine triphosphatase (ATPase) associée aux microtubules. En présence d'ATP, le glissement des doublets périphériques les uns par rapport aux autres courbe les cils et les flagelles. C'est sur le glissement et la courbure des microtubules que repose la mobilité des cils et des flagelles.

Figure 1-30

Deux types de myosine sont présents dans les cellules



Application clinique : microtubules, thérapie anti-cancéreuse et stérilité

Les médicaments affectant la polymérisation et la dépolymérisation des microtubules au cours de la mitose sont utilisés à la fois en biologie cellulaire et en chimiothérapie anti-cancéreuse. Par exemple, la **colchicine**, la **colcémide**, la **vincristine** et la **vinblastine** se lient à la tubuline et inhibent la polymérisation du microtubule, bloquant ainsi la mitose. Le **taxol** exerce un effet opposé : il stabilise les microtubules au lieu d'inhiber leur assemblage. Les microtubules stabilisés bloquent également la division cellulaire (Figure 1-28).

Le **syndrome de Kartagener** est une maladie autosomique récessive fréquemment associée à une **bronchectasie** (dilatation permanente des bronches et des bronchioles) et à une **stérilité** chez l'homme.

Le syndrome de Kartagener résulte d'anomalies structurales de l'axonème (**déficit ou absence de dynéine**) qui empêchent l'évacuation du mucus des voies respiratoires (provoquant des infections chroniques) et qui réduisent la mobilité des spermatozoïdes (aboutissant à une stérilité).

Protéines motrices - Le transport des organites le long des microtubules : transport axonal

Les axones sont les extensions cytoplasmiques des neurones responsables de la conduction de l'influx nerveux. Des vésicules entourées d'une membrane, contenant des **neurotransmetteurs** produits dans le corps cellulaire du neurone, cheminent vers la partie terminale de l'axone où leur contenu est libéré au niveau de la **synapse**.

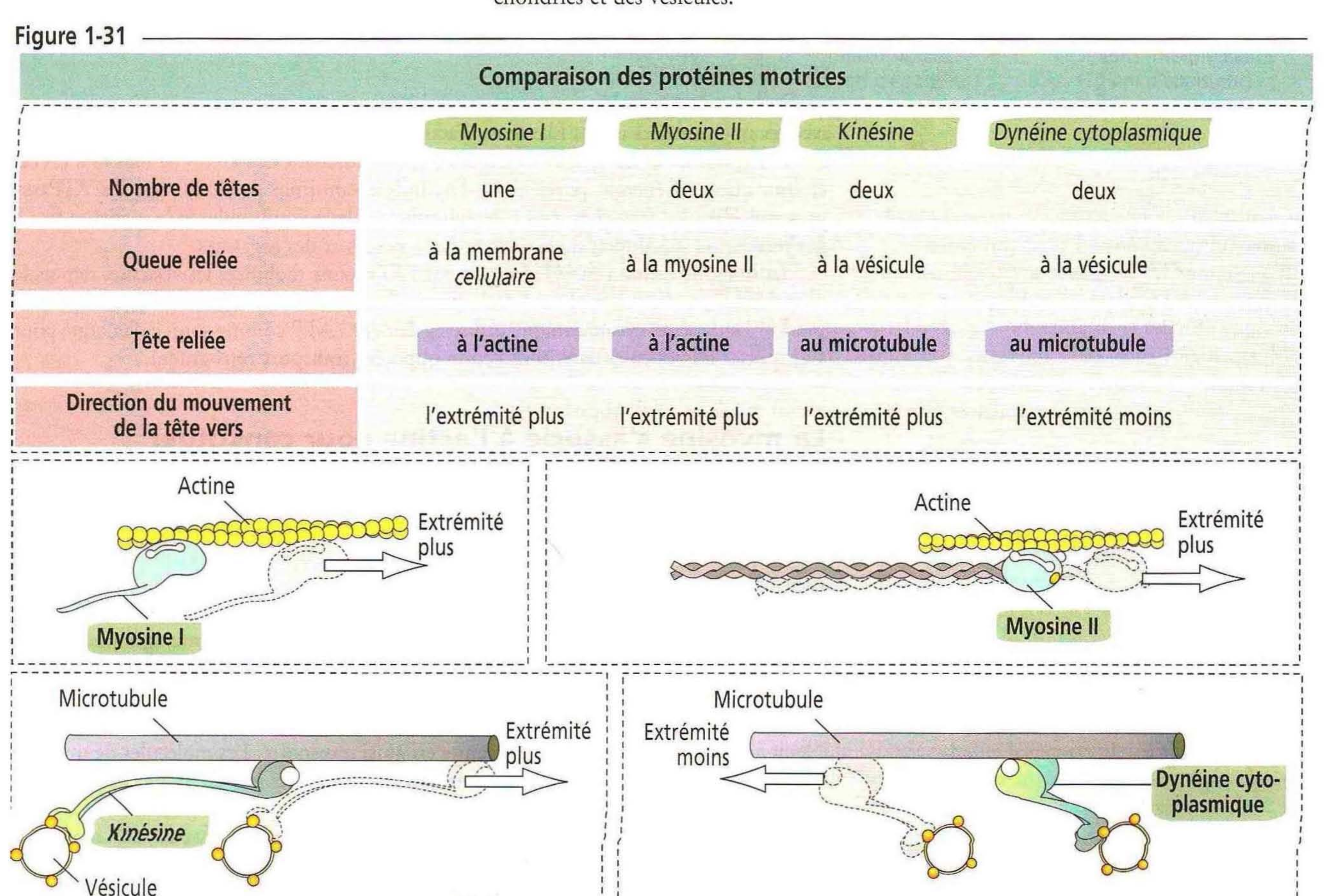
Des faisceaux de microtubules forment des rails à l'intérieur de l'axone pour guider ces vésicules. Les vésicules sont transportées par deux protéines motrices (Figure 1-29) :

1. La **kinésine**.
2. La **dynéine cytoplasmique**.

Les **kinésines** et les **dynéines cytoplasmiques** interviennent dans deux modes de transport intracellulaire :

1. Un **mouvement saltatoire**, défini par le mouvement continu et aléatoire des mitochondries et des vésicules.

Figure 1-31



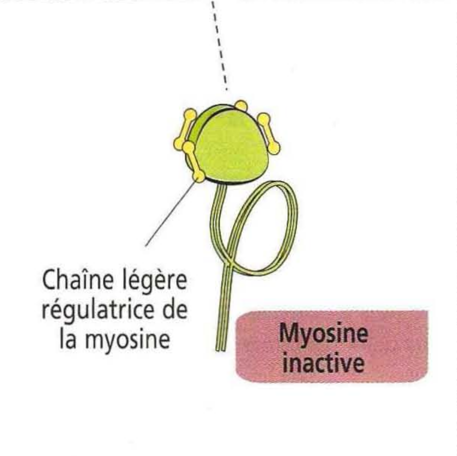
Comparaison des protéines motrices

	Myosine I	Myosine II	Kinésine	Dynéine cytoplasmique
Nombre de têtes	une	deux	deux	deux
Queue reliée	à la membrane cellulaire	à la myosine II	à la vésicule	à la vésicule
Tête reliée	à l'actine	à l'actine	au microtubule	au microtubule
Direction du mouvement de la tête vers	l'extrémité plus	l'extrémité plus	l'extrémité plus	l'extrémité moins

Figure 1-32

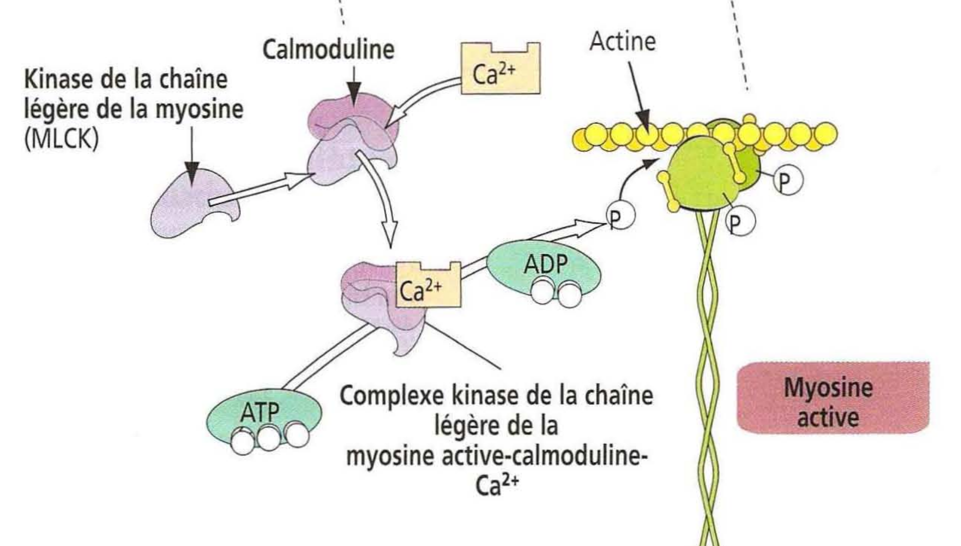
Chaîne légère régulatrice de la myosine dans les cellules non musculaires

Dans le **muscle strié**, la régulation de l'interaction entre l'actine et la myosine repose sur la fixation de Ca^{2+} sur la troponine.
Dans le **muscle lisse** et les **cellules non musculaires**, la contraction est régulée par la phosphorylation de **l'une des chaînes légères de la myosine (chaîne légère régulatrice)**.



L'activité de la kinase de la chaîne légère de la myosine est régulée par le **complexe calmoduline-Ca^{2+}**. **L'augmentation de la** concentration cytoplasmique de Ca^{2+} induit la fixation de la calmoduline sur la kinase de la chaîne légère de la myosine.

Le complexe kinase de la chaîne légère de la myosine active-calmoduline-Ca^{2+} phosphoryle la chaîne légère de la myosine. La myosine inactive est convertie en myosine active qui se fixe alors sur l'actine F.



2. Un **transport axonal**, mouvement intracellulaire plus orienté de structures entourées d'une membrane.

Dans les deux cas, le mouvement est initié par des protéines motrices interagissant avec les microtubules ou les filaments d'actine.

Les kinésines et les dynéines cytoplasmiques possèdent deux têtes de liaison à l'ATP et une queue. L'énergie provient de l'hydrolyse continue de l'ATP par les ATPases présentes dans les têtes. Les têtes interagissent avec les microtubules et la queue se fixe à des récepteurs spécifiques de la surface des vésicules et des organites.

La kinésine utilise l'énergie fournie par l'ATP pour mobiliser les vésicules depuis le corps cellulaire du neurone jusqu'à la portion terminale de l'axone (**transport antérograde**). La dynéine cytoplasmique utilise également l'ATP comme source d'énergie pour transporter les vésicules dans la direction opposée (**transport rétrograde**).

La myosine s'associe à l'actine pour constituer des structures contractiles

Les protéines membres de la famille de la myosine se lient à l'ATP qu'elles hydrolysent pour produire l'énergie nécessaire à leur déplacement le long des filaments d'actine, de l'extrémité moins vers l'extrémité plus. La **myosine I** et la **myosine II** sont les principaux membres de cette famille (Figure 1-30).

La **myosine I** est retrouvée dans tous les types cellulaires et possède une seule tête et une queue. La tête est associée à une chaîne légère unique. La tête interagit avec les filaments d'actine et contient une ATPase, capable de mobiliser la myosine I le long des filaments par liaison, détachement et nouvelle liaison (molécule motrice). La queue s'attache à des vésicules ou à des organites. Lorsque la myosine I se déplace le long d'un filament d'actine, la vésicule ou l'organite est ainsi transporté. Les molécules de myosine I sont plus petites que les molécules de myosine II, n'ont pas de longue queue et ne forment pas de dimères.

La **myosine II** est présente dans le muscle et des cellules non musculaires. La myosine II est constituée d'une paire de molécules identiques. Chaque molécule possède une tête contenant une ATPase et une longue queue en bâtonnet. Les queues du dimère s'unissent l'une à l'autre sur toute leur longueur pour former une tresse à deux brins enroulés.

Figure 1-33

Structure fine des principaux composants du cytosquelette

Vésicule mantelée transportée le long d'un microtubule

Faisceau formé de filaments d'actine (7 nm d'épaisseur)

Microtubules (25 nm d'épaisseur)

Filaments intermédiaires (10 nm d'épaisseur)

Les têtes et les queues peuvent être clivées par traitement enzymatique en **méromyosine légère** (*light meromyosin*, **LMM**) et en **méromyosine lourde** (*heavy meromyosin*, **HMM**). La LMM constitue des filaments dépourvus d'activité ATPasique et ne peut se lier à l'actine. L'HMM se lie à l'actine, est capable d'hydrolyser l'ATP mais ne forme pas de filaments. L'HMM est responsable de la production de la force au cours de la contraction musculaire. Elle peut ensuite être clivée en deux **sous-fragments S1**. Chaque fragment S1 contient de l'ATPase et se lie à l'actine. La Figure 1-31 résume les caractéristiques structurales et fonctionnelles des protéines motrices.

Assemblages actine-myosine dans les cellules non musculaires

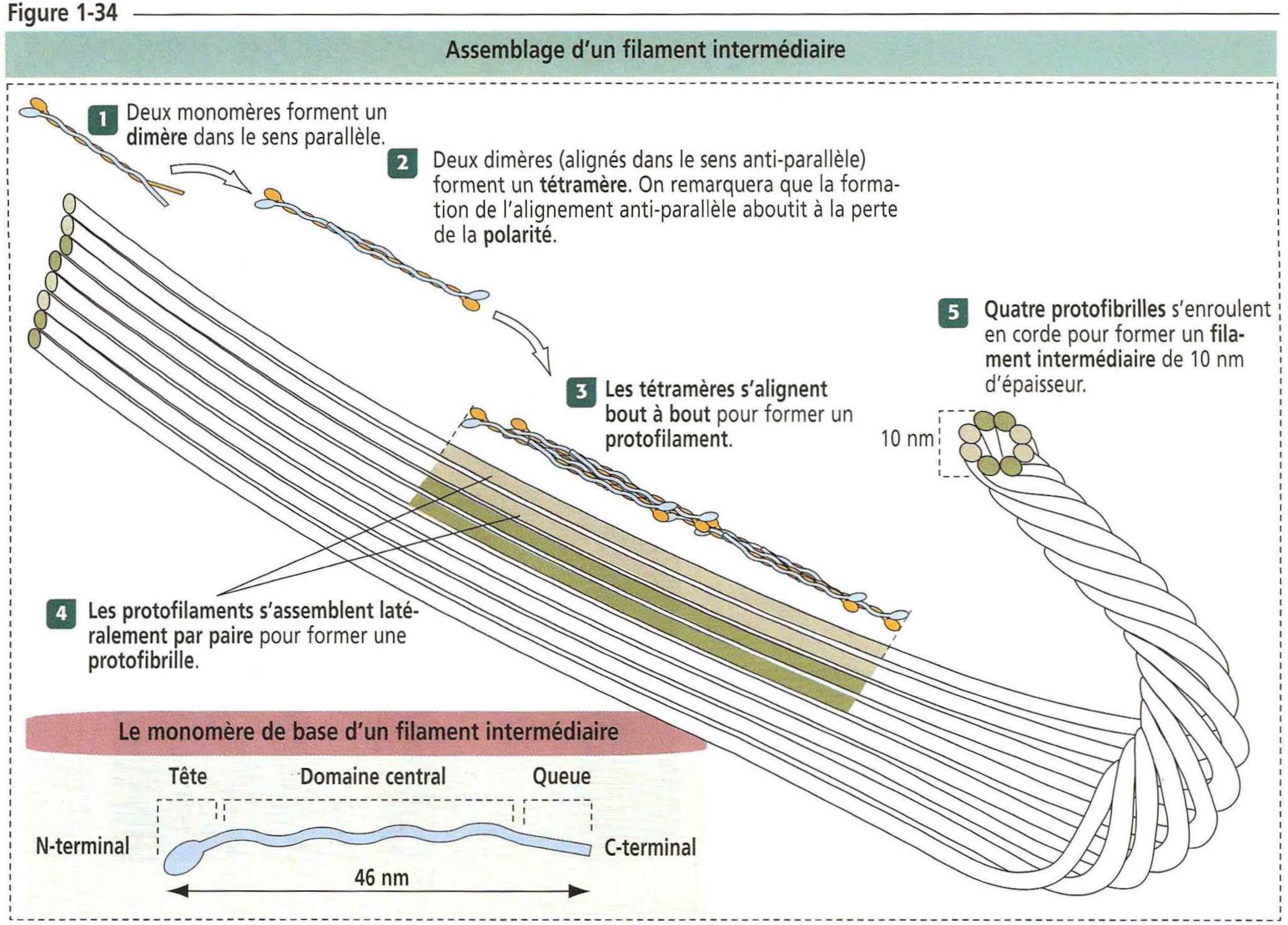
Dans les cellules non musculaires, les filaments d'actine interagissent avec les filaments bipolaires de myosine II. La tropomyosine régule cette interaction.

Un exemple typique de contraction d'actine-myosine II dans les cellules non musculaires est représenté par le processus de **cytokinèse**, à la fin de la mitose. Un **anneau contractile**, constitué d'actine et de myosine II, s'assemble sous la membrane plasmique. À la télophase, cet anneau comprime le centre de la cellule en division pour la séparer en deux cellules-filles. Le processus de contraction est régulé par la **phosphorylation de l'une des chaînes légères de la myosine** (appelée **chaîne légère régulatrice**) catalysée par une enzyme appelée **kinase de la chaîne légère de la myosine** (*myosin light-chaine kinase*, MLCK). L'activité de la MLCK est régulée par une protéine fixant le Ca^{2+}, la **calmoduline** (Figure 1-32).

La phosphorylation de la chaîne légère de la myosine permet :

1. L'assemblage de la myosine II en filaments.
2. L'activité contractile.

Figure 1-34



Filaments intermédiaires

Les filaments intermédiaires (Figure 1-33) représentent un groupe hétérogène de structures appelées ainsi car leur diamètre de 10 nm est intermédiaire entre celui des microtubules (25 nm) et celui des microfilaments (7 nm). Les filaments intermédiaires sont les structures les plus stables du cytosquelette.

Les traitements par les détergents et les sels permettent l'extraction des composants des microfilaments et des microtubules mais ne solubilisent pas les filaments intermédiaires. Tous les filaments intermédiaires possèdent le même monomère de base constitué d'un domaine central α-hélicoïdal flanqué d'une tête et d'une queue (Figure 1-34).

La structure du filament intermédiaire ne varie pas au cours des étapes d'assemblage et de désunion, contrairement à celle des microtubules et des microfilaments. À la différence de l'actine et de la tubuline, l'assemblage et la désunion des monomères de filament intermédiaire sont régulés par **phosphorylation**.

Les monomères protéiques de filament intermédiaire sont constitués de trois domaines (Figure 1-34) : un **domaine central en forme de bâtonnet**, de structure α-hélicoïdale, flanqué de deux domaines non hélicoïdaux, une **tête** à l'extrémité N-terminale et une **queue** à l'extrémité C-terminale. La **fonction** principale des filaments intermédiaires est d'**assurer un soutien mécanique à la cellule**.

Six types de protéines (répertoriés de **I à VI**) de filament intermédiaire ont été individualisés en fonction de similarités séquentielles du domaine en bâtonnet. À ce jour, environ 50 protéines de filaments intermédiaires ont été décrites.

Types I (kératines acides) et II (kératines neutres à basiques)

Cette classe de protéines forme les filaments intermédiaires du cytosquelette des **cellules épithéliales** (**cytokératines**). Des quantités équivalentes de cytokératines acides (40 à 60 kDa) et neutres-basiques (50 à 70 kDa) **se combinent** pour former ce type de protéine de filament intermédiaire. **Les filaments intermédiaires de types I et II sont associés aux plaques cytoplasmiques des desmosomes et des hémidesmosomes.**

Dans l'**épiderme**, les cellules basales expriment les kératines K5 et K14. Les cellules différenciées des couches supérieures expriment les kératines K1 et K10. Dans certaines régions de l'épiderme, comme les régions palmo-plantaires, on trouve de la kératine K9. Des mutations de K5 et K14 sont à l'origine d'une dermatose bulleuse appelée cliniquement **épidermolyse bulleuse simple** (voir Application clinique : filaments intermédiaires et maladies bulleuses).

Type III

La **vimentine** (54kDa) est habituellement retrouvée dans les cellules d'**origine mésenchymateuse.** Dans certaines cellules, la vimentine établit des liaisons structurales entre la membrane plasmique et l'enveloppe nucléaire.

La **desmine** (53 kDa) est un composant des **cellules musculaires striées**, localisée dans le disque Z du **sarcomère** (voir Chapitre 7). Cette protéine de filament intermédiaire relie les éléments contractiles individuels du sarcomère au disque Z et joue un rôle dans la coordination de la contraction de la cellule musculaire. On trouve également de la desmine dans les **cellules musculaires lisses.**

La **protéine gliale fibrillaire acide** (*glial fibrillary acidic protein*, **GFAP**, 51 kDa) s'observe dans les **astrocytes** et dans certaines cellules de Schwann (voir Chapitre 8).

La **périphérine** (57 kDa) est un constituant des neurones du système nerveux périphérique et est co-exprimée avec les protéines de neurofilaments (voir Chapitre 8).

Type IV

Les **neurofilaments** (NFs) s'observent dans les axones et les dendrites des **neurones.** Trois types de protéines ont été identifiés dans un neurofilament : **NF-L** (60 à 70 kDa), **NF-M** (105 à 110 kDa) et **NF-H** (135 à 150 kDa), pour neurofilaments de *low* (bas), *middle* (intermédiaire) et *high* (haut) poids moléculaire, respectivement.

L'α-internexine (66 kDa) est surtout retrouvée dans le système nerveux central (en particulier dans la moelle épinière et dans le nerf optique).

Type V

Les **lamines nucléaires A, B** et **C** (60 à 75 kDa) **diffèrent des autres protéines de filaments intermédiaires par leur organisation en réseau orthogonal** associé à la membrane interne de l'enveloppe nucléaire. Les lamines assurent le soutien mécanique de l'enveloppe nucléaire et se lient à la chromatine.

Figure 1-35

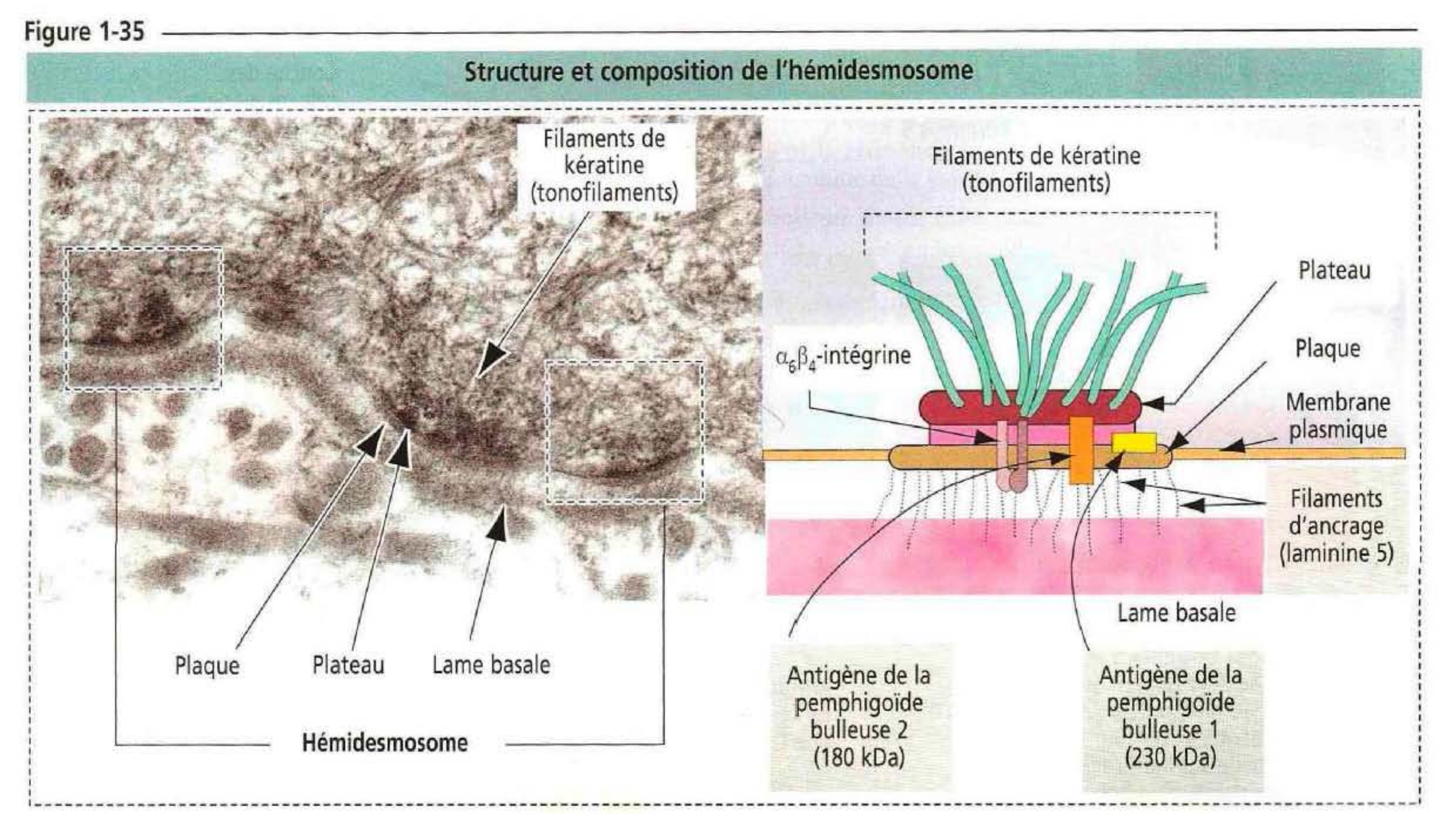


Figure 1-36

Pathogénie de la pemphigoïde bulleuse, maladie auto-immune

1 Un anticorps circulant anti-antigène de la pemphigoïde bulleuse déclenche une réponse locale qui induit la libération par les mastocytes de **facteur chimiotactique des éosinophiles** (***eosinophil chemotactic factor***, ECF), attirant les éosinophiles.

2 Les éosinophiles libèrent des protéases provoquant une rupture des filaments d'ancrage unissant la plaque d'attachement de l'hémidesmosome à la lame basale. Une bulle se développe.

Ig G

Mastocyte

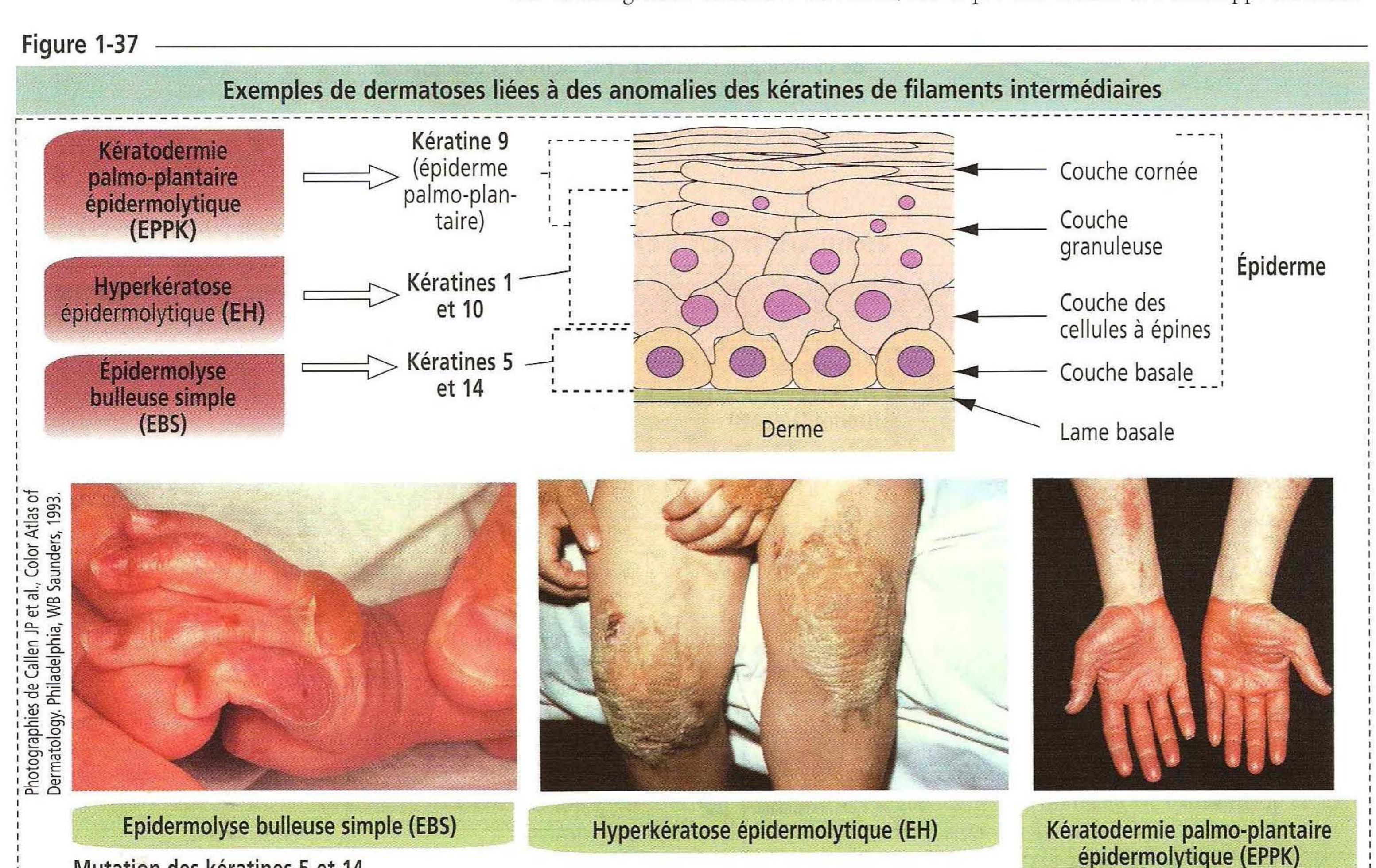
Facteur chimiotactique des éosinophiles

Eosinophile

Au cours de la mitose, la **phosphorylation** des **résidus sérine** de la lamine provoque une désintégration transitoire du réseau, suivie par une cassure de l'enveloppe nucléaire

Figure 1-37

Exemples de dermatoses liées à des anomalies des kératines de filaments intermédiaires



Mutation des kératines 5 et 14
Les bulles se développent aussitôt après la naissance, au niveau de points de pression ou de frottement.
La photo ci-dessus montre des bulles au niveau des doigts d'un bébé.

Mutation des kératines 1 et 10
La kératinisation excessive provoque une fragmentation de l'épiderme.

Mutation de la kératine 9
La symptomatologie est limitée à l'épiderme des paumes des mains et des plantes des pieds.

en petits fragments. À la fin de la mitose, les lamines sont **déphosphorylées**, et le réseau laminaire et l'enveloppe nucléaire se réorganisent. Le mécanisme de phosphorylation et de déphosphorylation des lamines au cours du cycle cellulaire est détaillée dans la partie concernant le noyau de la cellule.

Type VI

La **nestine** (200 kDa) est un type isolé de protéine de filaments intermédiaires exprimée par les cellules souches du système nerveux central.

Hémidesmosomes et filaments intermédiaires

Les hémidesmosomes sont des jonctions spécialisées contrôlées par des intégrines, présentes dans les cellules basales des épithéliums pavimenteux stratifiés qu'elles attachent à la membrane basale (Figure 1-35).

À l'intérieur de la cellule, une protéine appelée **antigène de la pemphigoïde bulleuse 1** — protéine dépourvue de domaine transmembranaire, homologue de la desmoplakine et située dans la partie intracellulaire de la plaque de l'hémidesmosome — relie la sous-unité β_4 de l'intégrine aux **filaments intermédiaires** (aussi appelés **tonofilaments**).

Du côté extracellulaire, l'intégrine $\alpha_6\beta_4$ s'associe à la **laminine 5**, protéine présente dans des structures spécialisées appelées **filaments d'ancrage**. Les filaments d'ancrage unissent les hémidesmosomes à la lame basale. Outre l'intégrine $\alpha_6\beta_4$, les hémidesmosomes contiennent un autre composant **transmembranaire** appelé **antigène de la pemphigoïde bulleuse 2**, protéine présentant des analogies avec les membres de la **famille des collagènes**. Les antigènes de la pemphigoïde bulleuse 1 et 2 ont été découverts chez des patients atteints de pemphigoïde bulleuse, une maladie auto-immune.

Application clinique : filaments intermédiaires et maladies bulleuses

La **pemphigoïde bulleuse est une maladie bulleuse auto-immune** qui ressemble au **pemphigus vulgaire** (d'où le terme « pemphigoïde »).

Les bulles se développent à la jonction du derme et de l'épiderme où des immunoglobulines G (Ig G) circulantes interagissent avec les antigènes de la pemphigoïde bulleuse 1 ou 2. Les complexes Ig G-antigène entraînent la formation de complexes du complément (C3, C5b et C9) qui altèrent la fixation des hémidesmosomes et perturbent la synthèse des protéines d'ancrage par les cellules basales (Figure 1-36).

La production locale de toxines provoque la dégranulation des mastocytes et la libération de facteurs chimiotactiques attirant les éosinophiles. Les enzymes libérées par les éosinophiles provoquent la formation des bulles.

Les filaments intermédiaires renforcent le cytosquelette cellulaire. L'expression de gènes de kératine mutants aboutit à des **anomalies de l'assemblage des filaments de kératine**, qui **affaiblissent la résistance mécanique des cellules** et sont à l'origine de dermatoses héréditaires, comme on le voit à la Figure 1-37 :

1. L'**épidermolyse bulleuse simple** (EBS), caractérisée par des bulles cutanées apparaissant à la suite de traumatismes minimes. Elle est déterminée par des mutations des gènes des **kératines 5** et **14**.
2. L'**hyperkératose épidermolytique** (*epidermolytic hyperkeratosis*, EH), au cours de laquelle les patients présentent une kératinisation excessive de l'épiderme, dues à des mutations des gènes des **kératines** 1 et **10**.
3. La **kératodermie palmo-plantaire épidermolytique** (*epidermolytic plantopalmar keratoderma*, EPPK), se traduisant par une fragmentation de l'épiderme des paumes de mains et des plantes de pieds, liée à une mutation du gène de la **kératine** 9.

Le noyau

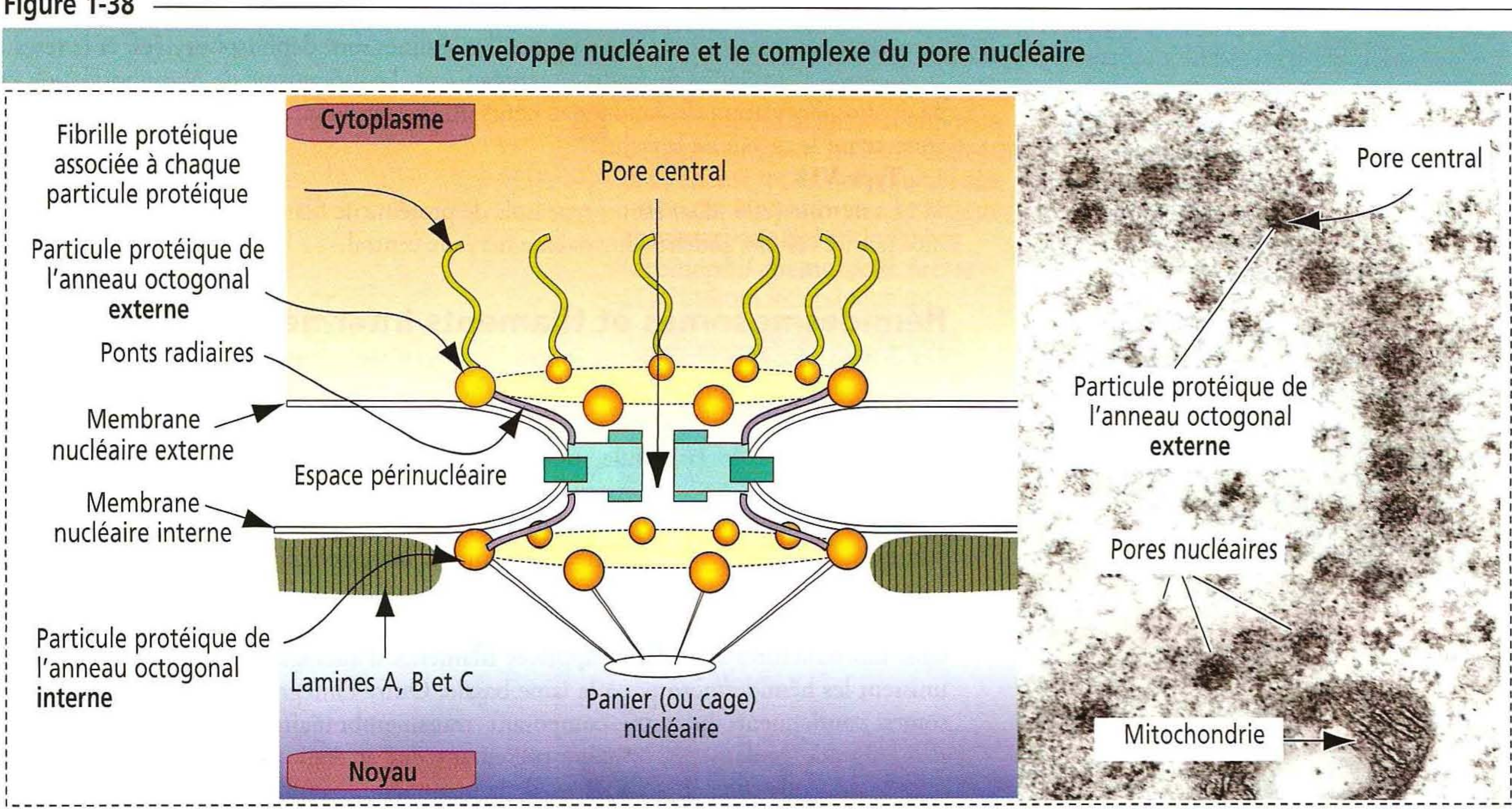
Les noyaux des cellules de mammifères possèdent trois composants principaux : 1. l'**enveloppe nucléaire**, 2. la **chromatine** et 3. le **nucléole**.

L'**enveloppe nucléaire** est constituée de deux membranes concentriques séparées par un espace périnucléaire. La **membrane nucléaire interne** est associée à la **lamina nucléaire**, à la **chromatine** et aux **ribonucléoprotéines**. La **membrane nucléaire externe** est en continuité avec les membranes du réticulum endoplasmique et peut s'associer à des ribosomes.

Le **complexe du pore nucléaire** est une **structure en trois parties**, composée d'un **corps cylindrique central** situé entre deux **anneaux octogonaux externe et interne**,

Figure 1-38

L'enveloppe nucléaire et le complexe du pore nucléaire



chacun constitué de huit particules protéiques. Le cylindre central est composé d'un puits central et de huit **ponts radiaires** (Figure 1-38). Le rôle exact de chaque protéine du complexe du pore nucléaire dans le trafic entre le noyau et le cytoplasme n'a pas encore été mis en évidence.

Figure 1-39

Le transport des protéines dans le noyau

Séquence signal de localisation nucléaire (Pro-Lys-Lys-Lys-Arg-Lys-Val)

Protéine cargo

Récepteur cytoplasmique (importine αβ)

1 Une **protéine cargo** possédant une séquence de localisation nucléaire se fixe au récepteur cytosolique importine αβ.

2 La sous-unité α de l'importine se fixe au signal de localisation nucléaire de la protéine cargo. La sous-unité β se fixe au **complexe du pore nucléaire**.

3 L'**importine β** se dissocie au cours de la translocation et reste dans le cytoplasme

Cytoplasme

Noyau

4 L'**importine α** est transportée à travers le complexe du pore nucléaire en association avec sa protéine cargo.

5 À l'intérieur du noyau, le GTP lié à la **Ran** (ras-related nuclear, une petite GTPase) induit la séparation de la protéine cargo et de l'importine α.
Un **cycle d'exportation** fait intervenir le complexe Ran-GTP induisant la fixation d'une protéine cargo sur une **exportine** pour le transport vers le cytoplasme (non représenté). On remarquera que **le GTP est la même force de conduction pour l'importine et l'exportine.**

Ran

GTP

Figure 1-40

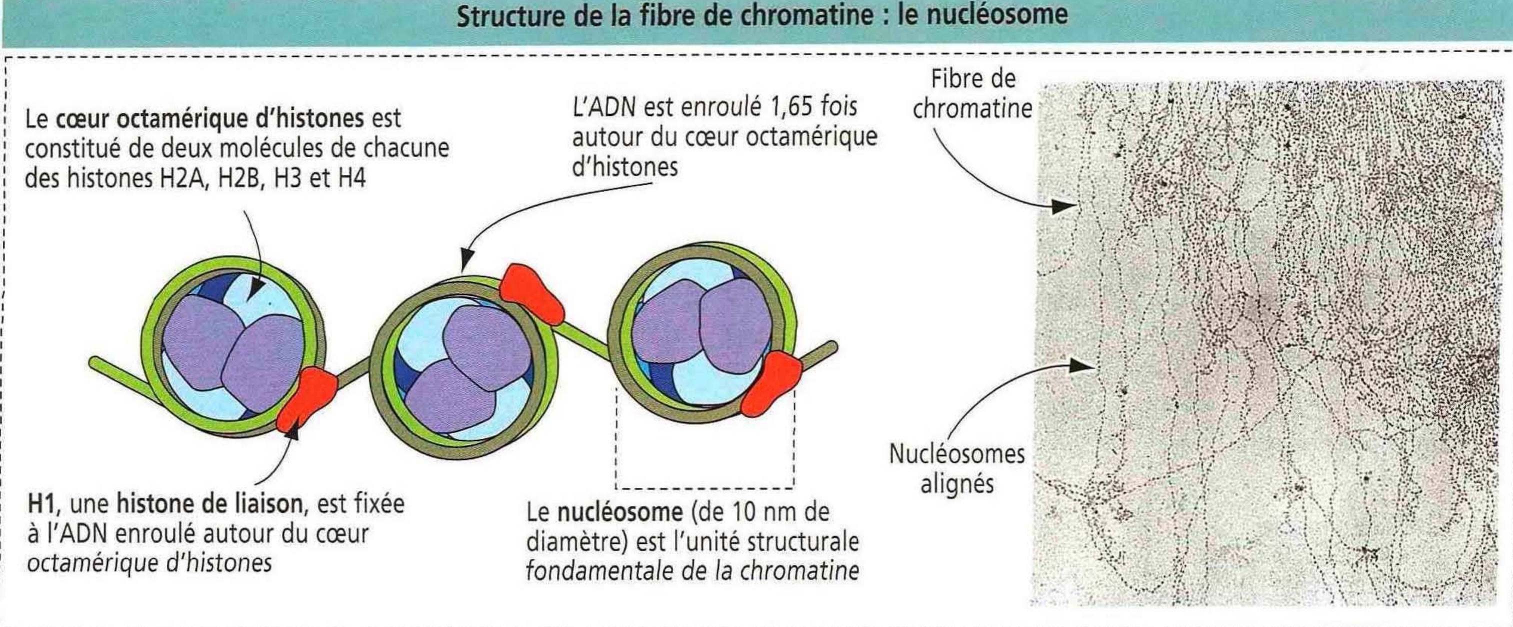
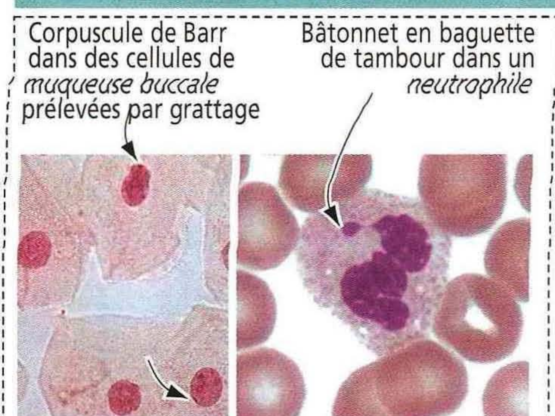


Figure 1-41



Compensation de dose

Le chromosome X inactivé reste condensé durant la plus grande partie de l'interphase du cycle cellulaire.
On l'observe sous forme d'une masse de chromatine intensément colorée (**corpuscule de Barr** ou chromatine sexuelle) dans un nombre variable de noyaux (environ 30 %) de cellules féminines normales.
Un petit appendice en forme de **baguette de tambour** est observé dans 1 à 10 % des polynucléaires neutrophiles, chez la femme.
L'inactivation de l'un des chromosomes X est **aléatoire** (chromosome X paternel ou maternel).
Si une cellule possède plus de deux chromosomes X, le chromosome surnuméraire est inactivé et le nombre maximal de corpuscules de Barr par noyau sera inférieur de un au nombre total de chromosomes X du caryotype.

Les **complexes des pores nucléaires** inclus dans l'enveloppe nucléaire établissent des ponts de communication bidirectionnels pour le trafic de macromolécules entre le cytoplasme et le noyau. Les petites molécules (moins de 40 à 60 kDa) peuvent diffuser à travers le complexe du pore nucléaire. Cependant, les protéines de toute taille contenant une **séquence d'acides aminés de localisation nucléaire** (Pro-Lys-Lys-Lys-Arg-Lys-Val) peuvent être transportées dans le noyau par un mécanisme nécessitant de l'énergie (requérant à la fois de l'ATP et du GTP).

Le transport de protéine dans le noyau est régulé par une protéine cytoplasmique, l'**importine**, constituée de deux sous-unités : l'**importine α** et l'**importine β** (Figure 1-39). La protéine contenant la séquence de localisation nucléaire se fixe à l'importine α. L'importine β conduit le complexe vers l'anneau octogonal externe du pore nucléaire. La protéine contenant la séquence signal de localisation nucléaire liée à la sous-unité α de l'importine est transportée à travers le complexe du pore nucléaire ; la sous-unité β de l'importine se dissocie et reste dans le cytoplasme. À l'intérieur du noyau, le complexe **Ran-GTP** active la séparation de la protéine cargo.

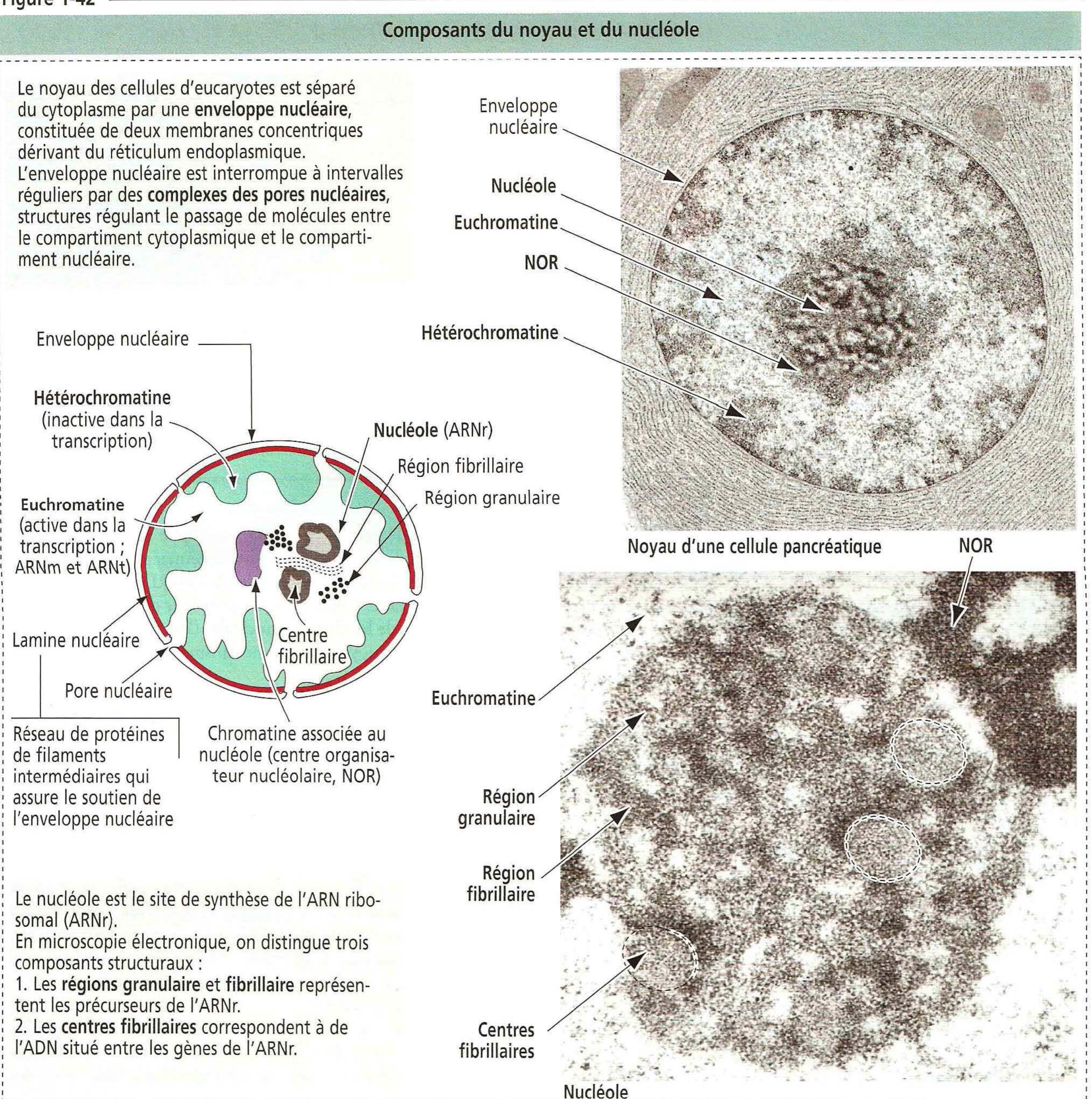
La **chromatine** se définit comme un ensemble de particules ou « grains de chapelet » (appelés **nucléosomes**) sur un filament d'ADN à double brin (Figure 1-40). Chaque nucléosome est constitué d'un **cœur octamérique d'histones** et d'environ deux tours d'ADN enroulé autour du cœur d'histones. L'octamère d'histones contient deux molécules de chacune des histones H2A, H2B, H3 et H4. L'histone H1 s'entrecroise avec la molécule d'ADN enroulé autour de l'octamère.

La chromatine est tassée en chromosomes séparés que l'on peut observer au cours de la mitose (ou de la méiose). Durant l'interphase (phases G1, S et G2 du cycle cellulaire), les chromosomes ne peuvent être observés sous forme individuelle mais sont bien présents à l'état diffus ou non condensé.

La chromatine diffuse, appelée **euchromatine** (« bonne chromatine ») est la forme active dans la transcription (synthèse de l'ARN) et représente environ 10 % de la chromatine totale. L'euchromatine est le site de synthèse des **ARN non ribosomaux**, incluant les précurseurs de l'**ARN messager** (ARNm) et de l'**ARN de transfert** (ARNt). **Tous les ARN matures dérivent de précurseurs de plus forte masse moléculaire.** La chromatine condensée, appelée **hétérochromatine** (« chromatine différente »), est inactive dans la transcription et représente environ 90 % de la chromatine totale (Figure 1-41).

Compensation de dose : inactivation de l'un des chromosomes X

L'inactivation au hasard de l'un des deux chromosomes X dans chaque **cellule somatique féminine** est appelée **compensation de dose. Dans la lignée cellulaire germinale (ovocytes), les deux chromosomes X restent actifs.** On dit que l'inactivation se fait au hasard parce qu'elle concerne soit le chromosome X paternel, soit le chromosome X maternel. Le choix reste non aléatoire pour tous les descendants cellulaires suivants.



L'inactivation de l'un des deux chromosomes X est observée dans le trophoblaste au 12e jour après la fécondation et au 16e jour dans l'embryon.

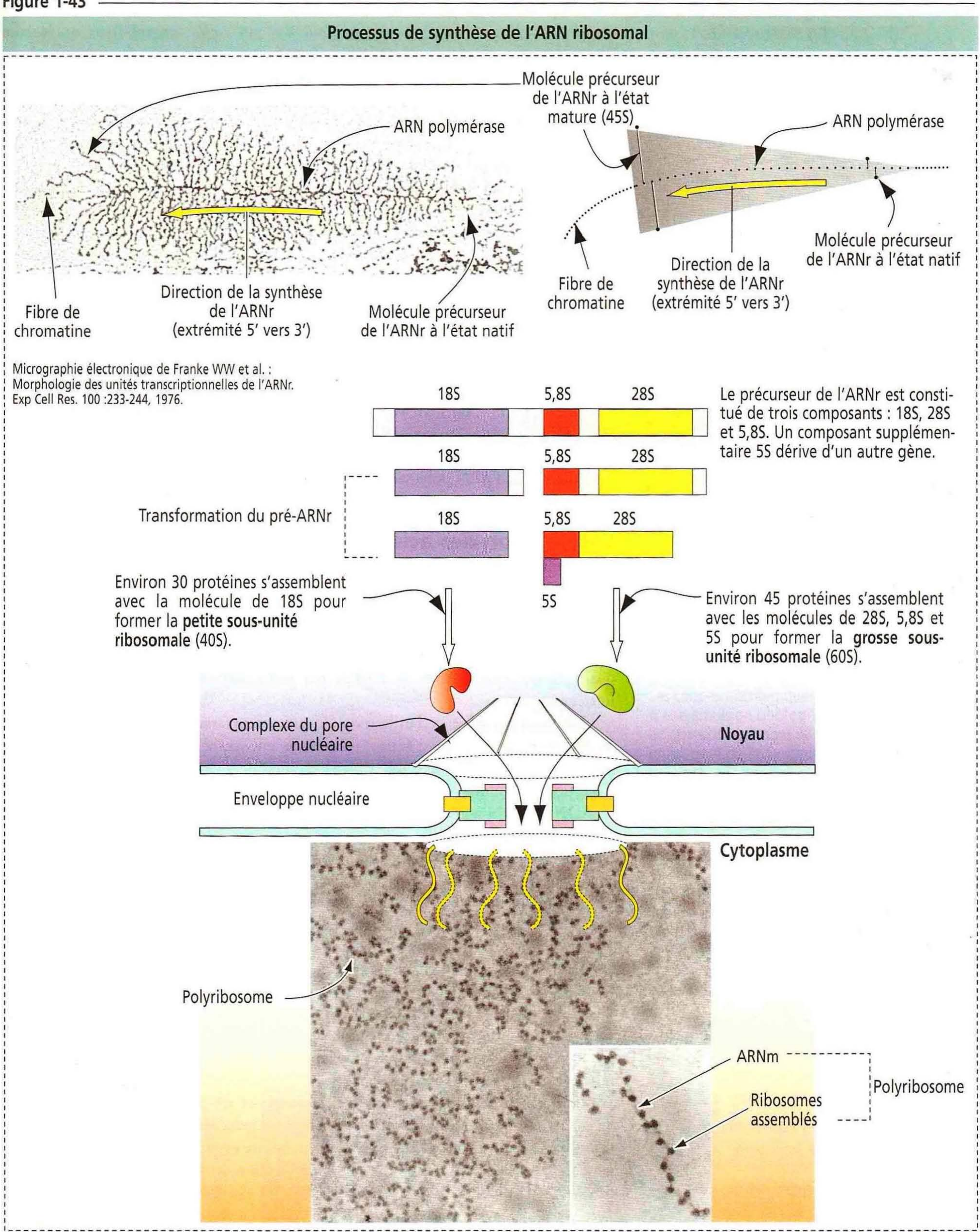
Chez l'homme, le chromosome X inactivé se reconnaît à la présence du **corpuscule de Barr**, masse d'hétérochromatine observée près de l'enveloppe nucléaire ou sous forme d'une **baguette de tambour** dans les polynucléaires (voir Figure 1-41). Si une cellule possède plus de deux chromosomes X, les chromosomes surnuméraires sont inactivés et on observe plusieurs corpuscules de Barr.

Le nucléole

Le **nucléole** est le site de synthèse de l'**ARN ribosomal** (**ARNr**). Le nucléole est une volumineuse structure sphérique intranucléaire constituée de trois composants structuraux principaux (Figure 1-42) :

1. Un **centre fibrillaire** (correspondant à de la chromatine).

Figure 1-43



2. Des **fibrilles denses** (correspondant à des ribonucléoprotéines).

3. Des **granules** (représentant les ribonucléoprotéines contenant les précurseurs de l'ARNr).

Le nucléole se désintègre au cours de la mitose puis réapparaît au début de la phase G_1.

Basophilie et acidophilie (N.D.T. : ou éosinophilie)

De nombreuses colorations cytologiques utilisent des réactifs acides et basiques.
Les colorants basiques ou cationiques ont des radicaux colorés chargés positivement formant des liaisons électrostatiques avec les groupements acides (comme les groupements phosphates des acides nucléiques). Par exemple, le bleu de toluidine est un colorant cationique qui se lie aux groupements phosphates de l'ADN et de l'ARN en les colorant en bleu. L'ADN et l'ARN sont considérés comme des structures basophiles (ayant une affinité de liaison pour les colorants basiques).
Les colorants acides ou anioniques ont des radicaux colorés chargés négativement établissant des liaisons électrostatiques avec les groupements basiques. L'éosine est un colorant anionique qui colore de nombreuses protéines basiques. Les protéines basiques sont considérées comme des structures acidophiles (ayant une affinité de liaison pour les colorants acides).

On peut observer plusieurs masses nucléolaires dans le noyau, chacune d'entre elles représentant le produit d'un chromosome avec un **centre organisateur nucléolaire** (*nucleolar organizing region*, NOR). Cependant, dans certaines cellules ayant une interphase prolongée, comme les neurones, un seul gros nucléole correspond à la fusion de plusieurs masses nucléolaires.

Le processus actif de synthèse de l'ARNr peut être observé en microscopie électronique (Figure 1-43) sur des étalements du contenu nucléaire de cellules possédant des centaines de nucléoles (comme, par exemple, les ovocytes d'amphibiens).

Les **gènes de l'ARNr** s'observent sous forme d'unités géniques répétées le long de l'axe de chromatine, en « arbre de Noël », orientées dans la même direction et séparées par des **espaces non transcrits**. La région du gène de l'ARNr est entièrement couverte par plus de 100 molécules d'**ARN polymérase** I synthétisant un nombre équivalent de fibrilles, ayant chacune un granule terminal.

Chaque fibrille représente une molécule de ribonucléoprotéine précurseur de l'ARNr (45S) orientée perpendiculairement à l'axe de chromatine comme les branches d'un arbre. Le précurseur de l'ARNr de 45S se détache de l'axe de chromatine et se divise en trois ARNr de **28S**, **18S** et **5,8S**.

L'ARNr de 18S et des protéines associées forment la **petite sous-unité du ribosome**. Les ARNr de 28S et de 5,8S, associées à l'ARNr de 5S synthétisé en dehors du nucléole, et les protéines associées constituent la **grosse sous-unité du ribosome**. Rappelons que le précurseur de l'ARNm est transcrit par l'ARN polymérase II et que celui de l'ARNt est transcrit par l'ARN polymérase III.

Localisation des acides nucléiques

Les techniques de **cytochimie** et d'**autoradiographie** (Figure 1-44) fournissent respectivement des informations sur la distribution cellulaire et la synthèse des acides nucléiques. **La réaction de Feulgen est spécifique de la localisation d'ADN**. Les colorants basiques, comme le bleu de toluidine, colorent à la fois l'ADN et l'ARN. Le prétraitement par la désoxyribonucléase (DNase) et la ribonucléase (RNase) permet de distinguer les sites d'ADN et d'ARN par élimination sélective de l'un des acides nucléiques.

L'**autoradiographie** et l'**utilisation de précurseurs radioactifs** de l'un des acides nucléiques peut permettre d'évaluer la durée de leur synthèse. Dans cette technique, un précurseur radioactif de l'ADN ([^{3}H] thymidine ou thymidine tritiée) ou de l'ARN ([^{3}H] uridine) est mis en contact avec des cellules vivantes. Ce contact implique que tous les ADN ou ARN nouvellement synthétisés contiendront le précurseur. La radioactivité est détectée en recouvrant les cellules d'une fine couche d'émulsion photographique. Les cristaux contenant de l'argent de l'émulsion sont en contact avec les structures cellulaires contenant de l'ADN ou de l'ARN radioactif. Après développement de l'émulsion, les grains d'argent indiquent la localisation des structures marquées. Cette technique a été largement utilisée pour déterminer la durée de plusieurs phases du cycle cellulaire.

Le cycle cellulaire

Le cycle cellulaire se définit comme l'**intervalle compris entre deux divisions mitotiques successives aboutissant à la production de ceux cellules-filles** (Figure 1-45). Le cycle cellulaire est classiquement divisé en deux phases principales : 1. **l'interphase**, et 2. **la mitose** (aussi appelée **phase** M).

L'événement le plus remarquable de l'interphase est la **phase S**, pendant laquelle l'ADN est répliqué dans le noyau. La phase S est précédée par un intervalle ou **interruption** (*gap*) appelé **phase** G_1. **Le début de la mitose est précédé par la** phase G_2, **phase pendant laquelle la cellule s'assure que la duplication de son ADN est complète avant de débuter la phase M. Les phases** G_1 et G_2 sont essentiellement des phases de croissance cellulaire, avant et après la synthèse d'ADN. La croissance cellulaire est indispensable car la cellule doit doubler de masse pour préparer la division cellulaire.

Les cellules en phase G_1 peuvent soit s'engager dans la réplication de leur ADN et entrer en phase S, soit stopper leur progression vers la phase S. Si une cellule n'entre pas en phase S, elle reste dans un **état quiescent** appelé G_0 (G zéro), **qui peut durer des jours, des mois ou des années avant la reprise d'un cycle cellulaire.**

Comparaison des colorations du PAS et de Feulgen

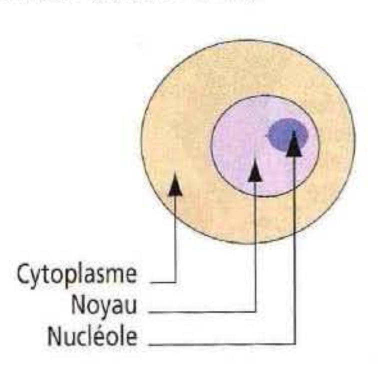
1. Les deux techniques utilisent le **réactif de Schiff**.
2. Dans la **coloration du PAS**, l'**acide périodique** forme des groupements aldéhydes dans les sucres des glycoprotéines par un **processus d'oxydation**.
3. Dans la **coloration de Feulgen**, l'**acide chlorhydrique** forme des groupements aldéhydes dans le désoxyribose par **hydrolyse**.

Figure 1-44

Coloration de Feulgen

1 **L'hydrolyse par l'acide chlorhydrique** produit des groupements aldéhydes dans le désoxyribose (sucre de l'ADN) mais pas dans le ribose (sucre de l'ARN).

2 La chromatine contenant de l'ADN est colorée en violet car les groupementsaldéhydes réagissant avec le **réactif de Schiff** incolore donnent un **produit violet.**

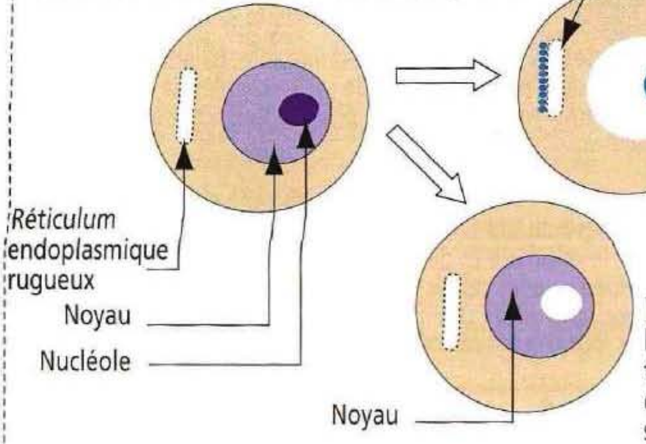


HCl

Le nucléole n'est pas coloré (les centres fibrillaires intranucléaires contenant de l'ADN ne sont pas visibles en microscopie optique).

Basophilie

1 Le **bleu de toluidine**, un colorant basique, se fixe aux groupements phosphates chargés négativement de l'ADN et de l'ARN. Ainsi, la chromatine (ADN), le nucléole (ARN) et les ribosomes attachés au réticulum endoplasmique (ARN) sont colorés en bleu. Ces structures sont **basophiles**.



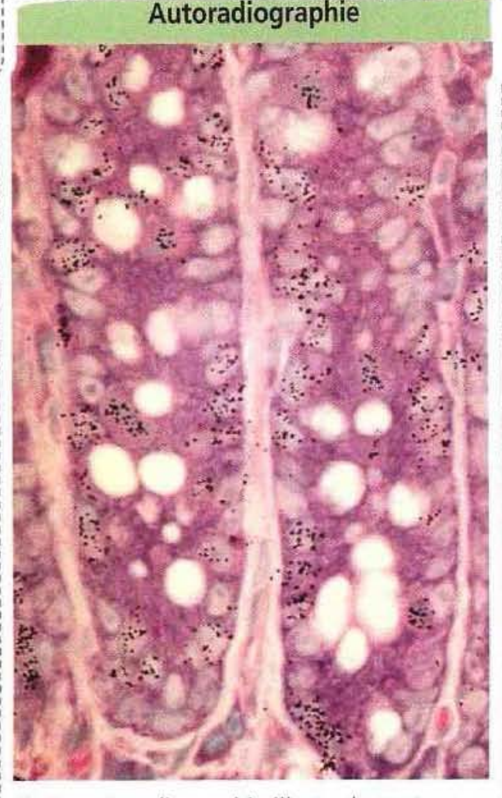
Réticulum endoplasmique rugueux

Nucléole

2 Le prétraitement par l'ADNase, suivi d'une coloration par le bleu de toluidine, permet d'identifier les sites contenant de l'ARN.

3 Le prétraitement par l'ARNase, suivi d'une coloration par le bleu de toluidine, permet d'identifier les sites contenant de l'ADN.

Autoradiographie

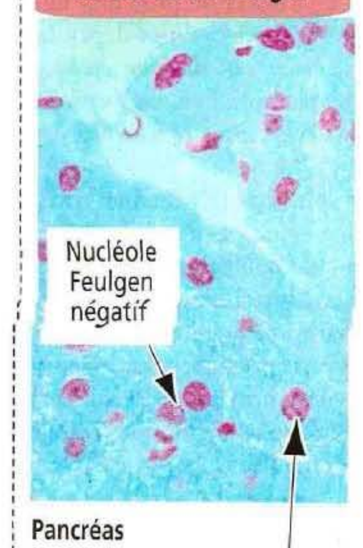


Cette autoradiographie illustre la capture de [³H] **thymidine** par les noyaux des cellules d'épithélium intestinal (duodénum).

Le précurseur radioactif a été injecté chez un animal d'expérimentation qui a été *sacrifié 24 heures plus tard.*

Les coupes histologiques sont recouvertes d'une émulsion photographique et laissées *à l'obscurité pendant 48 heures. Le développement* de l'émulsion photographique suivi par la coloration de la coupe révèle la présence de grains d'argent dans les nucléoles qui sont en phase S (synthèse d'ADN) de leur cycle cellulaire.

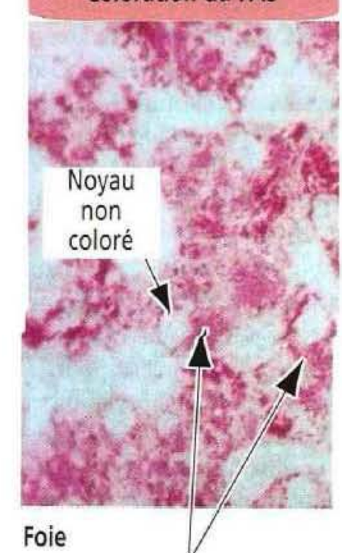
Coloration de Feulgen



Pancréas

L'ADN est coloré en violet. Les protéines du nucléole sont colorées en vert.

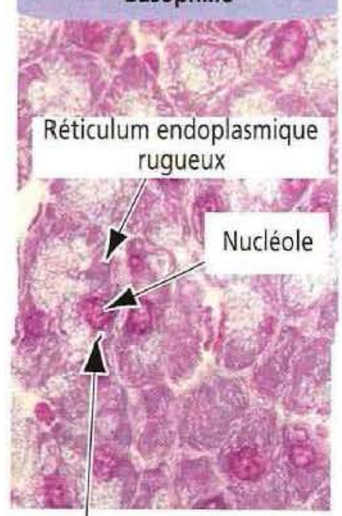
Coloration du PAS



Foie

Le glycogène du cytoplasme des hépatocytes est coloré en violet.

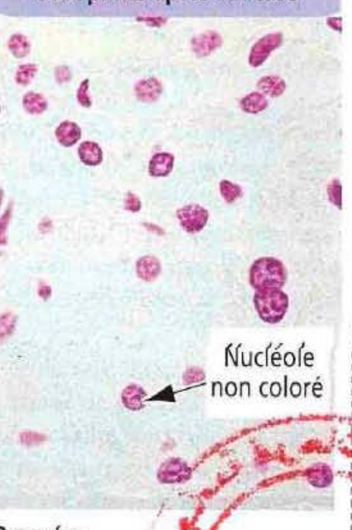
Basophilie



Pancréas

Les acides nucléique (ADN de la chromatine et ARN du nucléole et du réticulum endoplasmique rugueux) sont colorés.

Basophilie après ARNase

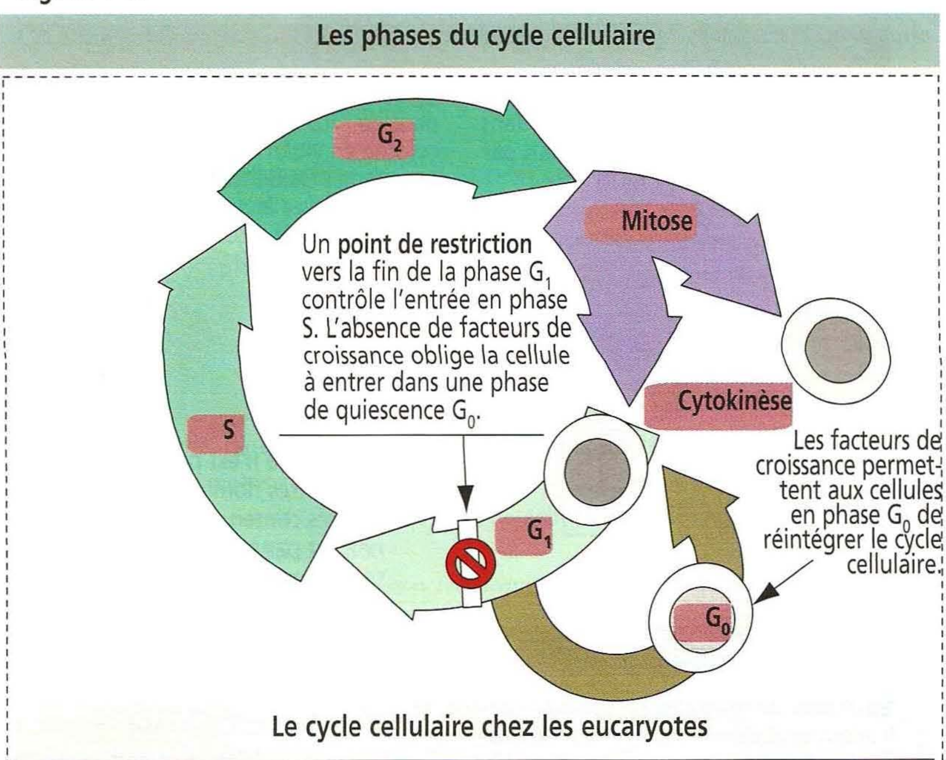


Pancréas

Après traitement par l'ARNase, seule la chromatine est colorée. Les nucléoles et le réticulum endoplasmique rugueux ne sont pas colorés.

Figure 1-45

Les phases du cycle cellulaire



Le cycle cellulaire chez les eucaryotes

Le cycle cellulaire se divise en **quatre phases** : G_1 (*gap 1*), S, G_2 (*gap 2*) et mitose. La mitose est suivie dans la plupart des cas par une cytokinèse. La réplication de l'ADN a lieu pendant la phase S et peut être mise en évidence par **autoradiographie** en utilisant de la [^{3}H] thymidine comme précurseur.

La **durée des différentes phases du cycle cellulaire** est variable. La phase de mitose est la plus courte (environ 1 heure pour un temps de cycle complet de 24 heures). La phase G_1 est la plus longue (environ 11 heures). La phase S s'effectue en 8 heures, la phase G_2 en 4 heures environ.

Certaines cellules stoppent leur division cellulaire ou se divisent occasionnellement pour remplacer les cellules perdues par blessure ou par mort cellulaire. Ces cellules quittent la phase G_1 du cycle cellulaire et deviennent quiescentes, entrant dans une phase appelée **phase G_0. Bien que les cellules en phase G_0** soient métaboliquement actives, elles ont perdu leur pouvoir de prolifération jusqu'à ce que des signaux extracellulaires appropriés leur fassent réintégrer le cycle cellulaire.

Contrôle du cycle cellulaire par les cyclines et les protéines kinases cyclines-dépendantes

Deux types de protéines régulent le cycle cellulaire : les **cyclines** et les **protéines kinases cyclines-dépendantes**. Les cyclines se fixent aux **protéines kinases cyclines-dépendantes** (identifiées au départ dans les levures et appelées **Cdc2** pour ***cell division cycle***), puis phosphorylent des protéines sélectionnées. L'assemblage avec la cycline, l'activation puis la dissociation du complexe cycline-Cdc2 permettent au cycle cellulaire d'arriver jusqu'à son terme.

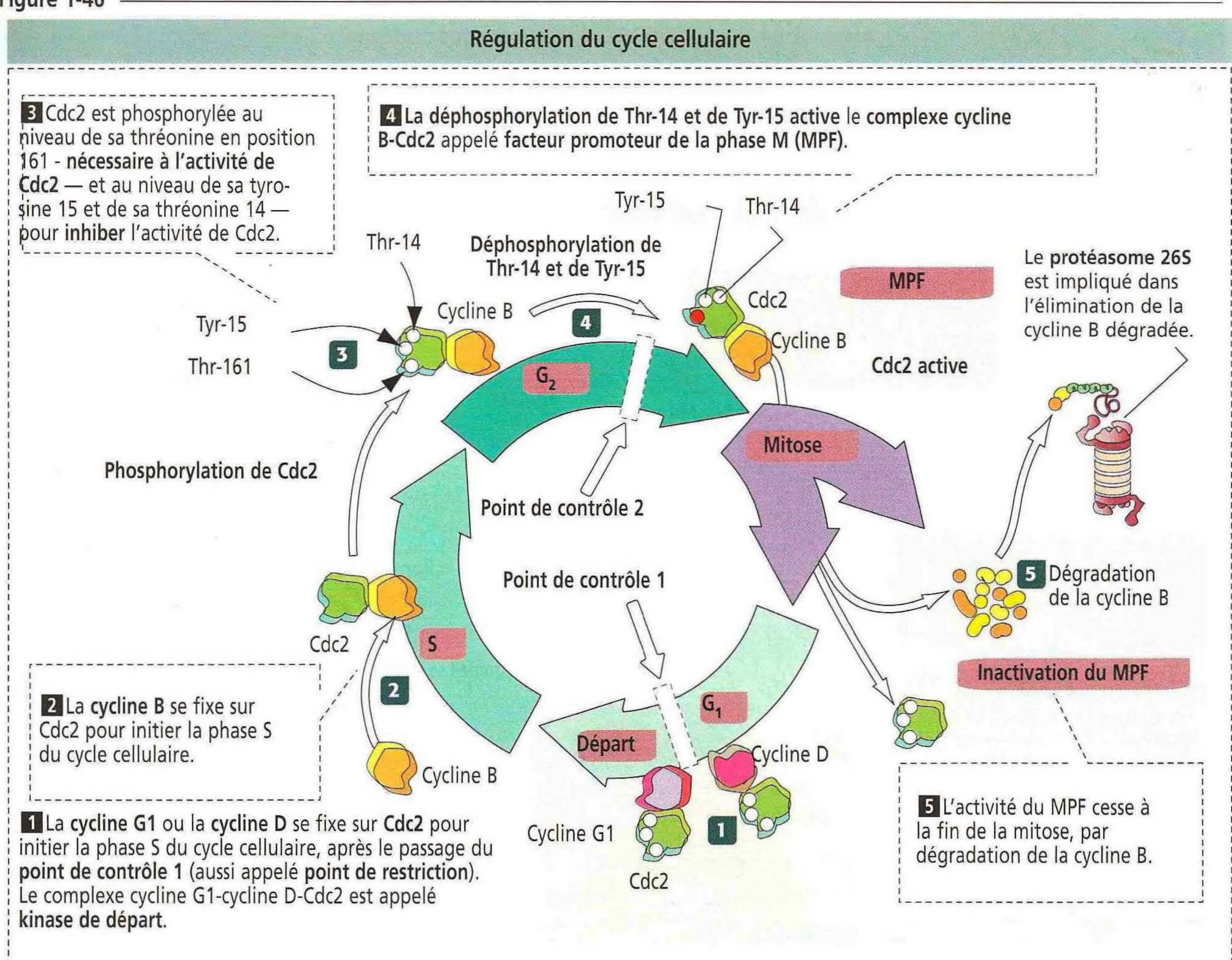
La phosphorylation de la Cdc2 est capitale pour son activité protéine kinase. À l'état non phosphorylé, la Cdc2 — liée ou non à la cycline — n'a pas d'activité de kinase. Lorsqu'elle subit une phosphorylation, un changement de conformation de la Cdc2 permet l'activation de la cycline partenaire déjà fixée. Cette interaction expose le **site de liaison au substrat** du complexe Cdc2-cycline, entraînant une augmentation significative de l'affinité de liaison du complexe pour les substrats protéiques. La Figure 1-46 montre en détail comment la phosphorylation et la déphosphorylation d'acides aminés spécifiques régulent l'activité du complexe cycline B-Cdc2 au cours du cycle cellulaire.

Deux complexes cycline-Cdc2 sont importants à connaître (Figure 1-46) :

1. Un **complexe cycline G1-Cdc2** (appelé **kinase de départ**) qui pousse les cellules à entrer en phase S, après un passage par le **point de contrôle 1**, situé juste avant la phase S.

2. Un **complexe mitotique cycline B-Cdc2** (appelé **facteur promoteur de la phase M** ou **de la mitose**, *M phase promoting factor*, MPF), formé progressivement au cours de la phase G_2 pour activer différents substrats initiant la mitose, après avoir forcé les cellules à passer par un **point de contrôle 2** situé juste avant la mitose.

Figure 1-46



Analyse de la dynamique du cycle cellulaire : autoradiographie et FACS

Les différentes phases du cycle cellulaire peuvent être étudiées par autoradiographie. Les cellules en phase S peuvent être reconnues par la détection d'une synthèse d'ADN utilisant comme précurseur radioactif la thymidine tritiée ([^{3}H]thymidine). Les cellules peuvent être colorées à travers la couche d'émulsion développée, ce qui permet de déterminer la localisation précise des particules d'argent qui les recouvrent.

Le temps de progression des cellules à travers les différentes phases du cycle cellulaire peut être estimé en utilisant à la fois des impulsions brèves et prolongées de thymidine tritiée. Le nombre de cellules radiomarquées pendant l'interphase (en général de l'ordre de 30 %) représente l'**index de marquage** de la phase S. Le pourcentage de cellules marquées au cours de la mitose (**index mitotique**) montre que le précurseur radioactif, qui est entré dans les cellules pendant la phase S, a progressé à travers la phase G_2 jusqu'à la phase M.

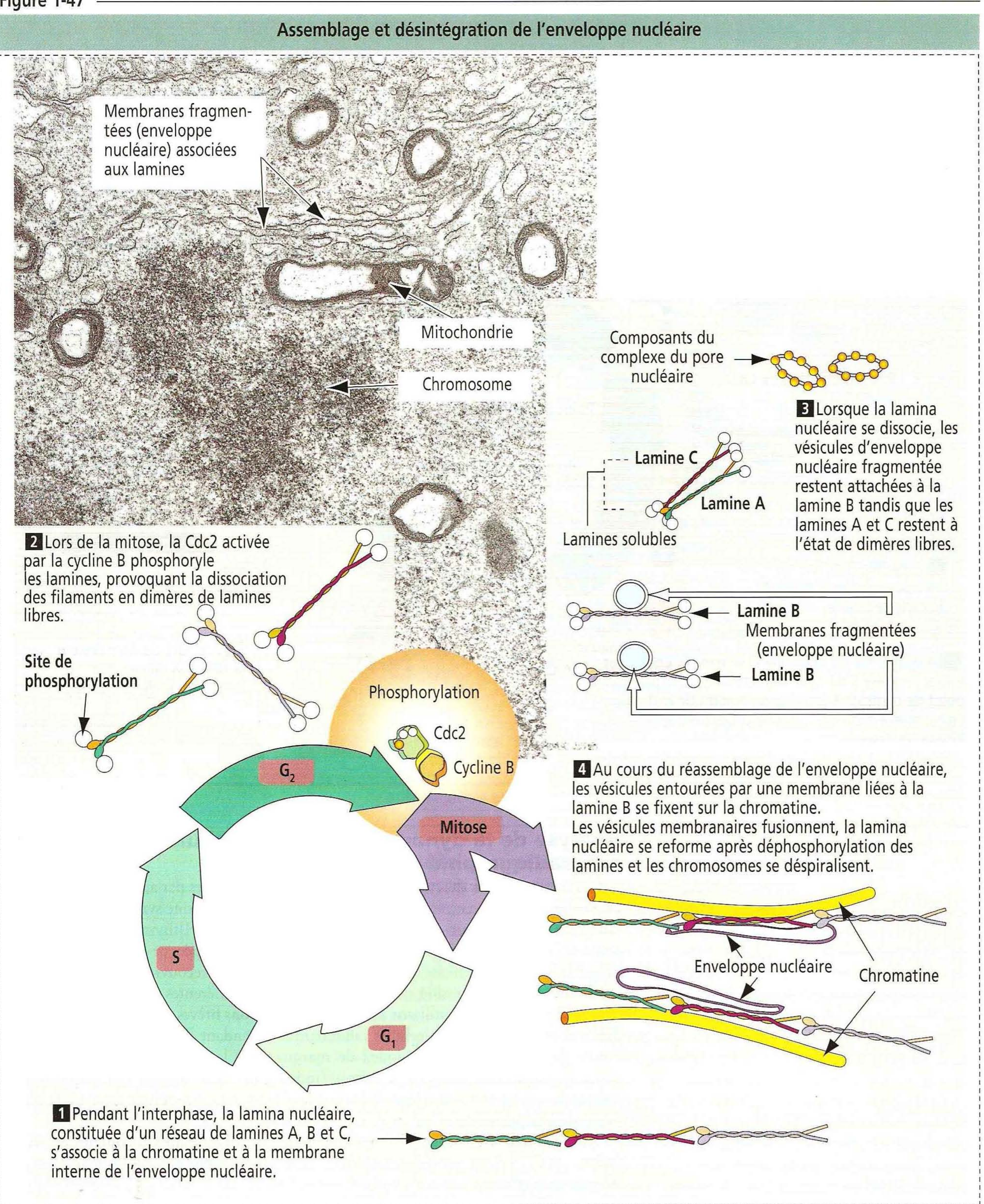
Il existe une alternative à l'autoradiographie : c'est la mesure du **contenu en ADN** (**valeur de C** : 1,5 pg par cellule haploïde) utilisant un **trieur de cellules marquées par fluorescence** (*fluorecence-activated cell sorter*, **FACS**). Les cellules sont colorées par une substance fluorescente qui se lie à l'ADN. La quantité de fluorescence détectée par le FACS est équivalente à la quantité d'ADN présente dans chaque cellule (par exemple, 2C en phase G_1 ; 4C à la fin de la phase S ; 4C au cours de la phase G_2).

Désintégration et reformation de l'enveloppe nucléaire

La désintégration de l'enveloppe nucléaire survient à la fin de la prophase mitotique et méiotique. Elle correspond à la fragmentation de l'enveloppe nucléaire en vésicules,

Figure 1-47

Assemblage et désintégration de l'enveloppe nucléaire



la dissociation des complexes des pores nucléaires et la dépolymérisation de la lamina nucléaire (Figure 1-47).

La lamina nucléaire est constituée de protéines fibreuses, les **lamines**, qui s'associent entre elles pour former une lamina filamenteuse. La **phosphorylation** des lamines — catalysée par la protéine kinase Cdc2 — se traduit par la désintégration de la lamina nucléaire.

La **lamine B** reste associée aux vésicules d'enveloppe nucléaire fragmentée. Les **lamines A** et **C** *se dissocient de l'enveloppe nucléaire et restent dans le cytoplasme* à l'état de dimères solubles libres.

La reformation de l'enveloppe nucléaire démarre avec la fixation des vésicules d'enveloppe nucléaire sur les chromosomes, contrôlée par la lamine B **déphosphorylée**. Les vésicules fusionnent ensuite, la lamina nucléaire et les complexes des pores nucléaires se reconstituent, et les chromosomes se déspiralisent.

Gènes suppresseurs de tumeur

Les tissus utilisent deux méthodes pour limiter la prolifération cellulaire :

1. Ils limitent les facteurs mitogènes, comme le facteur de croissance dérivé des plaquettes (*platelet-derived growth factor*, PDGF) et le facteur de croissance des fibroblastes (*fibroblast growth factor*, FGF), qui **stimulent la croissance cellulaire.**

2. Ils font intervenir des gènes régulateurs qui **suppriment activement la prolifération.** Ces gènes, appelés gènes suppresseurs, régulent la prolifération cellulaire normale.

Le **modèle du rétinoblastome** représente un exemple-type ayant permis de comprendre le fonctionnement des gènes suppresseurs (Figure 1-48). Chaque cellule possède des copies dupliquées du gène du **rétinoblastome** (***Rb***) en réserve. Lorsque les deux copies du gène *Rb* subissent une mutation, une **protéine Rb** anormale induit la croissance cancéreuse des cellules rétiniennes.

Lorsqu'une seule copie du gène *Rb* est mutée, la copie du gène *Rb* restante fonctionne normalement et supprime la prolifération cellulaire anormale jusqu'à ce qu'une seconde mutation intervienne. Chez les enfants ayant une seule copie intacte du gène, toutes les cellules de l'embryon en développement croissent normalement. Plus tard pendant la gestation, au cours du développement de l'œil et de sa rétine, les cellules rétiniennes peuvent perdre la copie normale du gène *Rb* et un rétinoblastome se développe.

Le gène *Rb* détermine une **protéine nucléaire** impliquée dans la régulation de l'activité d'un groupe de protéines — les **facteurs de transcription** — impliquées dans la synthèse d'ADN et dans la progression du cycle cellulaire. Lorsque la protéine Rb est **déphosphorylée**, elle se combine à des facteurs de transcription. Bien que le complexe protéine Rb-facteurs de transcription puisse se fixer sur des gènes cibles, l'activité des facteurs de transcription est réprimée.

En revanche, lorsque la protéine Rb est **phosphorylée** par le complexe **kinase cycline dépendante (Cdk4)-cycline D**, elle se dissocie du complexe qu'elle formait avec les facteurs de transcription qui peuvent alors activer l'expression d'un gène spécifique (Figure 1-49). Ainsi, la protéine Rb phosphorylée permet aux facteurs de transcription de passer d'un état réprimé à un état d'activation nécessaire à la synthèse d'ADN et au bon déroulement du cycle cellulaire.

Figure 1-48

La protéine Rb est un inhibiteur de la progression du cycle cellulaire

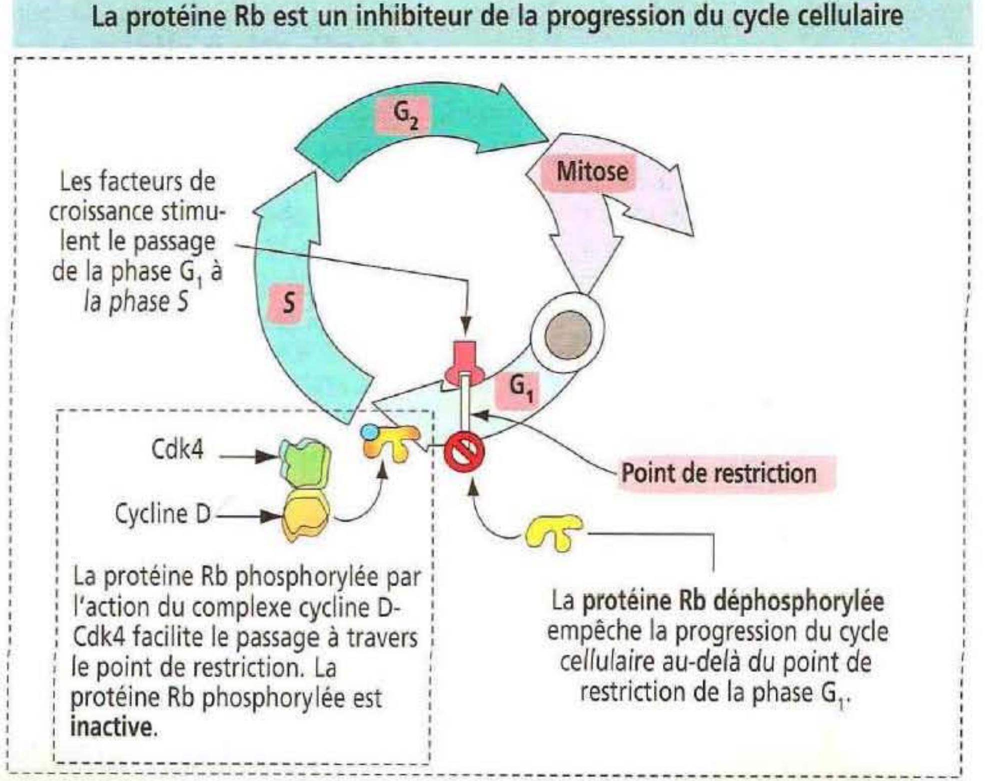
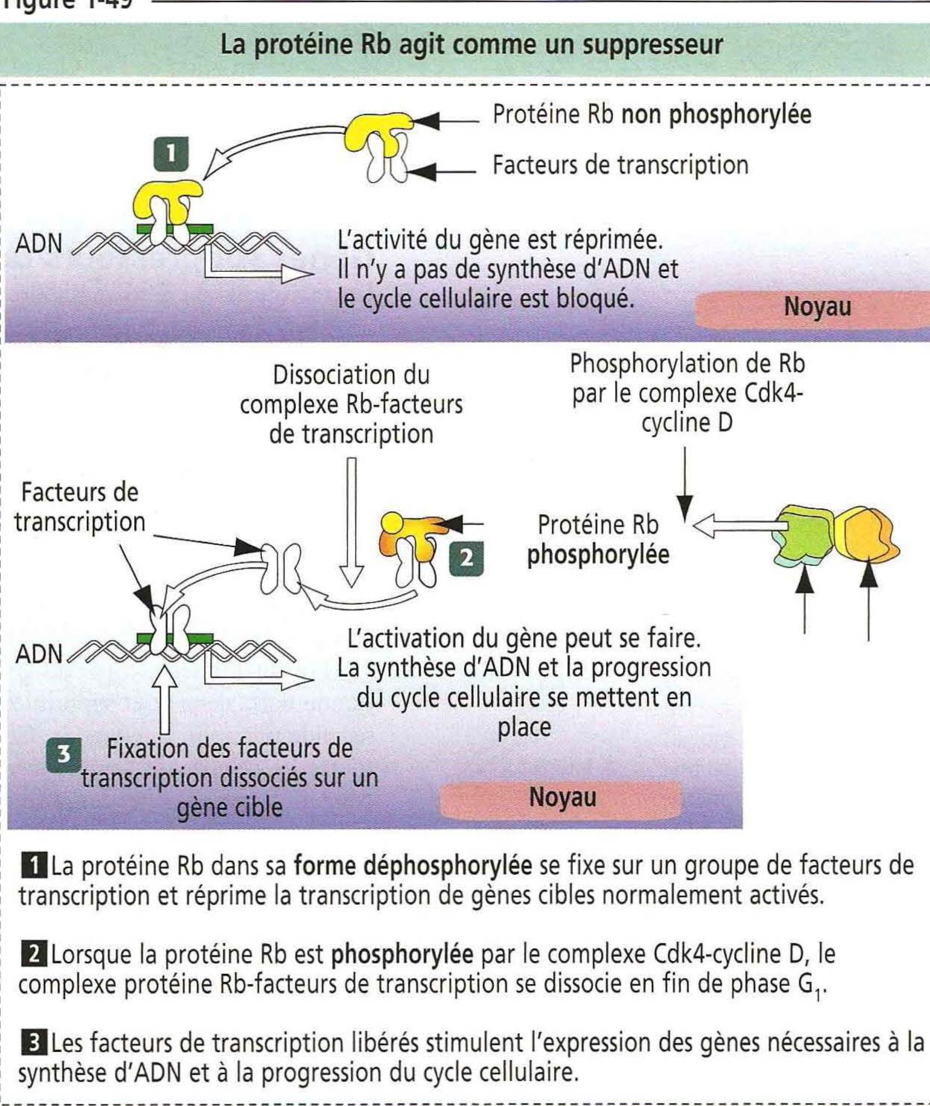


Figure 1-49



1 La protéine Rb dans sa **forme déphosphorylée** se fixe sur un groupe de facteurs de transcription et réprime la transcription de gènes cibles normalement activés.

2 Lorsque la protéine Rb est **phosphorylée** par le complexe Cdk4-cycline D, le complexe protéine Rb-facteurs de transcription se dissocie en fin de phase G_1.

3 Les facteurs de transcription libérés stimulent l'expression des gènes nécessaires à la synthèse d'ADN et à la progression du cycle cellulaire.

Les Cdks sont des protéines kinases proches des Cdc2. Les membres de la famille des Cdks (Cdk2 à Cdk7) se combinent à des cyclines spécifiques pour assurer la progression du cycle cellulaire.

Application clinique : gène du rétinoblastome et autres gènes suppresseurs

Le rétinoblastome est une tumeur qui survient chez le très jeune enfant et est rarement observé après 5-6 ans. La maladie touche souvent plusieurs membres d'une même famille. Dans ces familles, cette tumeur peut atteindre la moitié de la fratrie. Les enfants atteints de la **forme familiale** (*N.D.T.* : ou héréditaire) de rétinoblastome présentent habituellement des localisations tumorales multiples se développant dans les deux yeux.

Un second type de rétinoblastome, la **forme sporadique**, s'observe chez des enfants dont les parents sont indemnes de la maladie. Une fois guéris, ces patients, devenus adultes, ne transmettront pas la maladie à leurs enfants. Les enfants atteints de la forme sporadique du rétinoblastome sont génétiquement normaux lors de la fécondation, mais au cours de leur développement embryonnaire, deux mutations somatiques surviennent dans une lignée cellulaire donnant naissance aux photorécepteurs de la rétine : les cônes et les bâtonnets. Les gènes ***Rb*** **doublement mutés** qui en résultent induisent la prolifération de cellules de rétinoblastome.

Dans la **forme familiale de rétinoblastome**, l'œuf fécondé est déjà porteur d'un gène *Rb* mutant, hérité du spermatozoïde ou de l'ovule. Toutes les cellules dérivées de ce zygote sont porteuses de cette mutation, y compris les cellules rétiniennes. Le gène *Rb* normal restant doit subir une mutation pour que les conditions d'une double mutation, nécessaire au développement d'une tumeur, soient remplies. Chacune des cellules de la rétine est prête pour la cancérogenèse qu'un simple événement suffit à déclencher.

Le rétinoblastome n'est que l'une des nombreuses tumeurs qui surviennent à la suite de la perte ou de l'inactivation de gènes critiques. La **tumeur de Wilms** du rein résulte

de la perte d'un gène régulateur de la croissance appelé *WT-1*. Comme pour le gène *Rb*, les deux copies doivent subir une mutation pour que la croissance de la cellule échappe à tout contrôle.

Il existe un exemple de gène suppresseur qui n'adhère pas facilement à ce modèle : c'est le gène *p53*, gène le plus fréquemment muté dans les tumeurs humaines (leucémies, lymphomes, tumeurs cérébrales et cancers du sein, entre autres). Le gène *p53* code pour la **protéine p53**, un tétramère qui se fixe sur une séquence spécifique d'ADN impliquée dans le contrôle transcriptionnel de certains gènes.

Une mutation affectant l'une des quatre sous-unités de la **p53** peut altérer la fonction des trois sous-unités restantes. Contrairement aux mutations qui touchent les principaux gènes suppresseurs en bloquant complètement leur fonction de gène, la mutation *p53* peut se traduire par une croissance moyenne ou forte.

Dans le chapitre 16, Partie inférieure du tube digestif, nous étudierons le gène suppresseur de tumeur de la **polypose adénomateuse colique** (*adenomatosus polyposis coli*, APC) responsable d'une forme héréditaire de cancer colique (**polypose adénomateuse familiale**) due à la transformation maligne de certains des nombreux **polypes** (tumeurs bénignes) observés chez les patients souffrant de cette maladie.

Mitose

La mitose est précédée par la duplication d'une paire de centrioles, dont chacune migre vers un des pôles opposés du noyau pour organiser un **centrosome**. La fonction principale du centrosome est la formation et le maintien de la structure du **fuseau mitotique** constitué de microtubules. En raison de cette fonction, le centrosome est également appelé **centre organisateur des microtubules** (*microtubules-organizing center*, MOC). Environ 1 000 nouveaux microtubules peuvent être générés par minute à partir de chaque centrosome utilisant une réserve de dimères de tubuline provenant de microtubules cytoplasmiques désintégrés.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'initiation de la mitose est déclenchée par le **complexe mitotique cycline-Cdc2** (facteur promoteur de la mitose, *mitotic phase promoting factor*, MPF) en fin de phase G_2 (au **point de contrôle 2**). Le complexe mitotique cycline-Cdc2 est inactivé par la destruction de la cycline mitotique. Cet événement se traduit par l'arrêt de la phosphorylation protéique et par l'élimination rapide de phosphates inorganiques des protéines par des phosphatases spécifiques.

La mitose se divise en quatre étapes : la **prophase**, la **métaphase**, l'**anaphase** et la **télophase**. Les points les plus importants à retenir au sujet de la mitose sont résumés à la Figure 1-50.

Télomérase, sénescence et croissance tumorale

Les cellules somatiques peuvent subir un nombre limité de divisions cellulaires, après quoi elles entrent dans une phase de **sénescence**. En revanche, les cellules tumorales ont une durée de vie illimitée nécessaire pour qu'une tumeur se développe. Des techniques de recherche in vitro utilisant des cultures cellulaires ont établi un modèle permettant l'étude de l'horloge biologique des cellules somatiques normales.

Les **télomères** sont les extrémités des chromosomes formées par un segment de séquences nucléotidiques répétées (Figure 1-51). Les télomères sont responsables du maintien de l'intégrité des chromosomes et représentent l'horloge biologique de la cellule. Lorsque les ADN polymérases commettent des erreurs dans la copie des extrémités des chromosomes, les télomères diminuent de taille à chaque division cellulaire. La sénescence cellulaire apparaît lorsque les télomères ont atteint un point de raccourcissement tel qu'ils ne peuvent plus assurer le maintien de l'intégrité des chromosomes.

La longueur des télomères des cellules germinales mâles et femelles et des cellules souches hématopoïétiques est assurée par une enzyme, la **télomérase**, ribonucléoprotéine à activité transcriptase réverse, qui utilise un gabarit d'ARN étalon pour maintenir la longueur des télomères. Il n'y a pas de télomérase dans les cellules somatiques.

La plupart des cellules tumorales expriment de fortes quantités de télomérase. La télomérase contient une sous-unité catalytique, appelée hTERT, qui induit la transformation maligne. Le développement d'inhibiteurs spécifiques de l'hTERT est en cours de réalisation pour empêcher la croissance des cellules tumorales.

Chimiothérapie et résistance aux drogues

La chimiothérapie et la radiothérapie sont efficaces dans le traitement des tumeurs métastatiques. Les drogues employées en chimiothérapie peuvent :

Figure 1-50

Les différentes phases de la mitose

Enveloppe nucléaire
Centromère (région du kinétochore)
Chromatide
Cohésine
Condensine
Centrosome

Prophase

1. Un **centrosome** initie la formation du **fuseau mitotique**.
2. L'enveloppe nucléaire se fragmente lorsque les **lamines sont phosphorylées.**
3. Les chromosomes répliqués se condensent. Chaque chromosome est constitué de deux **chromatides** identiques (appelées **chromatides-sœurs**) unies entre elles au niveau du **centromère** ou constriction primaire du chromosome. Une protéine de liaison de la chromatine, appelée **cohésine**, attache les chromatides-soeurs ensemble. À la périphérie de la chromatide, la **condensine** condense la chromatine.

Microtubule kinétochorien
Microtubule polaire
Microtubule radiaire
Plaque équatoriale
Complexe promoteur de l'anaphase (APC)
Topo-isomérase

Métaphase

1. Le **kinétochore** se développe au niveau de la région du centromère. Le kinétochore est une spécialisation structurale de la surface du chromosome dans laquelle s'insèrent les microtubules. Les microtubules qui s'étendent du centrosome au kinétochore sont appelés **microtubules kinétochoriens.**
2. Les chromosomes s'alignent au niveau de la **plaque équatoriale** (aussi appelée **plaque métaphasique**)
3. Les microtubules qui s'étendent entre les deux pôles sont appelés **microtubules polaires.** Des **microtubules radiaires** (ou astériens) rayonnent autour du centrosome. Ils ne sont pas reliés au kinétochore.
4. Au cours de la métaphase, deux forces opposées mais équilibrées maintiennent les chromosomes au niveau de la plaque équatoriale. Les **microtubules kinétochoriens** tirent les chromosomes vers l'un des pôles ; les **microtubules radiaires** stabilisent le centrosome en l'amarrant à la membrane plasmique.
5. Le **complexe promoteur de l'anaphase** (*anaphase-promoting complex*, APC) se disloque lorsque l'amarrage des microtubules kinétochoriens au kinétochore est correct. Si le kinétochore n'est pas attaché aux microtubules, l'APC stoppe le cycle mitotique à la métaphase en bloquant l'activité des cyclines.

Allongement des microtubules polaires
Raccourcissement des microtubules kinétochoriens

Anaphase

1. Les chromatides-sœurs se séparent par détachement simultané des centromères.
2. La **topo-isomérase**, une enzyme présente dans la région du kinétochore, libère les fibres de chromatine entrelacées pour faciliter la séparation des chromatides-sœurs.
3. Les chromatides sont tirées vers les pôles opposés par deux processus indépendants mais concomitants : les microtubules kinétochoriens se raccourcissent et les chromatides s'éloignent de la plaque équatoriale vers leur pôle respectif. Cette étape est habituellement appelée **anaphase A**. Les pôles cellulaires s'éloignent l'un de l'autre par l'allongement des microtubules polaires. Cette étape est appelée **anaphase B**.
4. L'**aneuploïdie** (nombre anormal de chromosomes) peut résulter d'une répartition anormale des deux chromatides d'un chromosome entre les deux cellules-filles. Un défaut d'attachement des microtubules kinétochoriens au kinétochore peut bloquer le démarrage de l'anaphase. Ainsi, il existe un mécanisme de contrôle au niveau du kinétochore pour prévenir l'aneuploïdie.

Anneau contractile
Corps intermédiaire

Télophase

1. L'enveloppe nucléaire se reforme progressivement lors de la **déphosphorylation des lamines**.
2. Les chromosomes se déspiralisent.
3. Un **anneau contractile** provisoire, composé d'actine et de myosine, se développe autour de la région équatoriale et comprime les deux cellules-filles pour les séparer. Ce processus est appelé **cytokinèse**.
4. On trouve des microtubules résiduels dans l'axe central de l'anneau contractile. Ces structures sont appelées **corps intermédiaire**.
5. Les microtubules radiaires, kinétochoriens et polaires disparaissent.

1. Établir des liaisons chimiques croisées avec l'ADN (agents alkylants).

2. Inhiber les enzymes nécessaires à la synthèse de l'ADN (analogues des nucléotides).

3. Altérer les microtubules du fuseau mitotique (taxol, vinblastine, voir Le cytosquelette). Ces agents sont habituellement utilisés en association, durant de courtes périodes ou en continu, selon la sensibilité du type de tumeur et afin d'éviter au

Figure 1-51

Télomères, télomérase et mort cellulaire

Télomère

Les **cellules germinales** contiennent de la télomérase : la longueur des télomères est maintenue.

Les **cellules somatiques** ne contiennent pas de télomérase. La longueur des télomères diminue, les chromosomes deviennent instables et la cellule parvient à un point où la mort cellulaire survient (**sénescence**).

maximum les effets toxiques secondaires sur les organes particulièrement sensibles comme la moelle osseuse, l'épithélium intestinal, les reins et le système nerveux.

La résistance des tumeurs aux drogues utilisées en chimiothérapie peut être :

1. Une **résistance intrinsèque** (certaines tumeurs — comme le mélanome, le cancer du foie, le carcinome rénal à cellules conventionnelles — sont particulièrement réfractaires à de nombreux médicaments).

2. Une **résistance acquise** (les tumeurs deviennent résistantes à la chimiothérapie après y avoir été sensibles initialement).

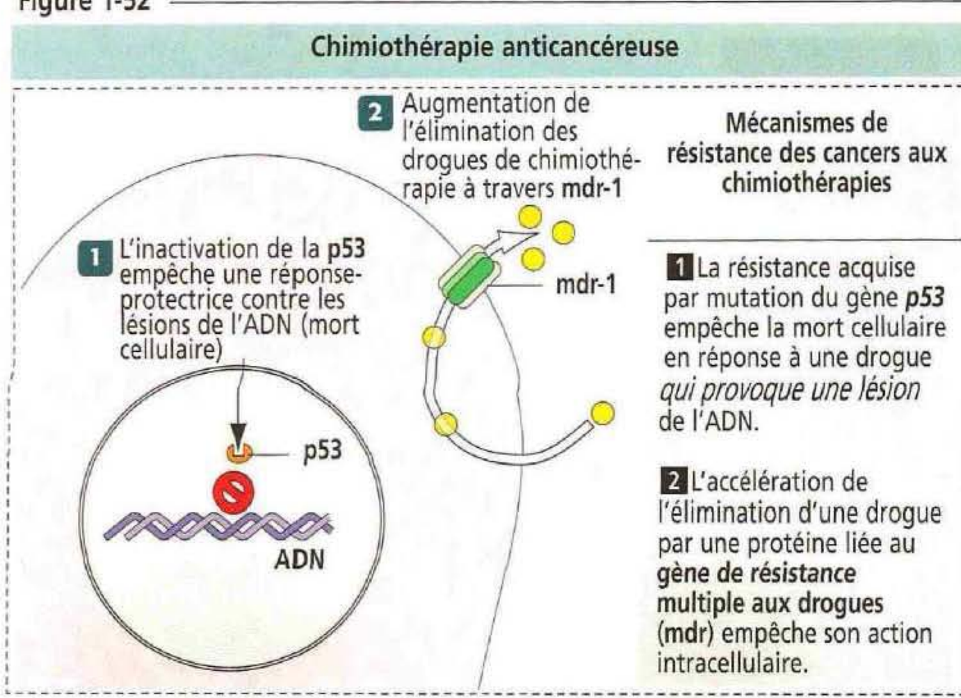
L'une des formes de résistance acquise est liée à des gènes appartenant à la **famille des gènes de multi-résistance aux drogues** (*multidrug-resistance*, *mdr*) (Figure 1-52). Ces gènes codent pour des pompes ATP-dépendantes impliquées dans le transport de composants organiques volumineux. Nous reverrons la famille des gènes *mdr* de protéines dans le Chapitre 17 lorsque nous étudierons le mécanisme de la sécrétion biliaire par les hépatocytes.

Le gène impliqué dans la résistance à la chimiothérapie anticancéreuse le plus étudié est le gène *mdr-1*. L'exposition répétée à certaines drogues utilisées en chimiothérapie est corrélée à la surexpression de *mdr-1* et à une augmentation de l'élimination des agents antitumoraux dès leur entrée dans la cellule.

Les lésions de l'ADN induites par la chimiothérapie et la radiothérapie déclenchent l'activation de la **p53**, un facteur de transcription tétramérique qui élimine complète-

Figure 1-52

Chimiothérapie anticancéreuse



Centromère et kinétochore

Les termes centromère et kinétochore sont souvent utilisés comme des synonymes alors qu'il n'en est rien.
Le **centromère** est le site chromosomique associé aux microtubules du fuseau. Cytologiquement, les centromères apparaissent sous forme d'une région chromatinienne étroite des chromosomes en métaphase appelée **constriction primaire**.
Le **kinétochore** est constitué de protéines assemblées avec la chromatine du centromère.
Le centromère et le kinétochore jouent tous les deux un rôle dans l'attachement du fuseau mitotique.

ment les cellules endommagées en activant un programme de mort cellulaire, ou **apoptose**. Les effets de la **p53** sont régulés par la **p21**, un inhibiteur de Cdk4.

L'activation de la **p53** stoppe le cycle cellulaire en phase G_1, permettant à la cellule de réparer les lésions de l'ADN avant de passer en phase S.

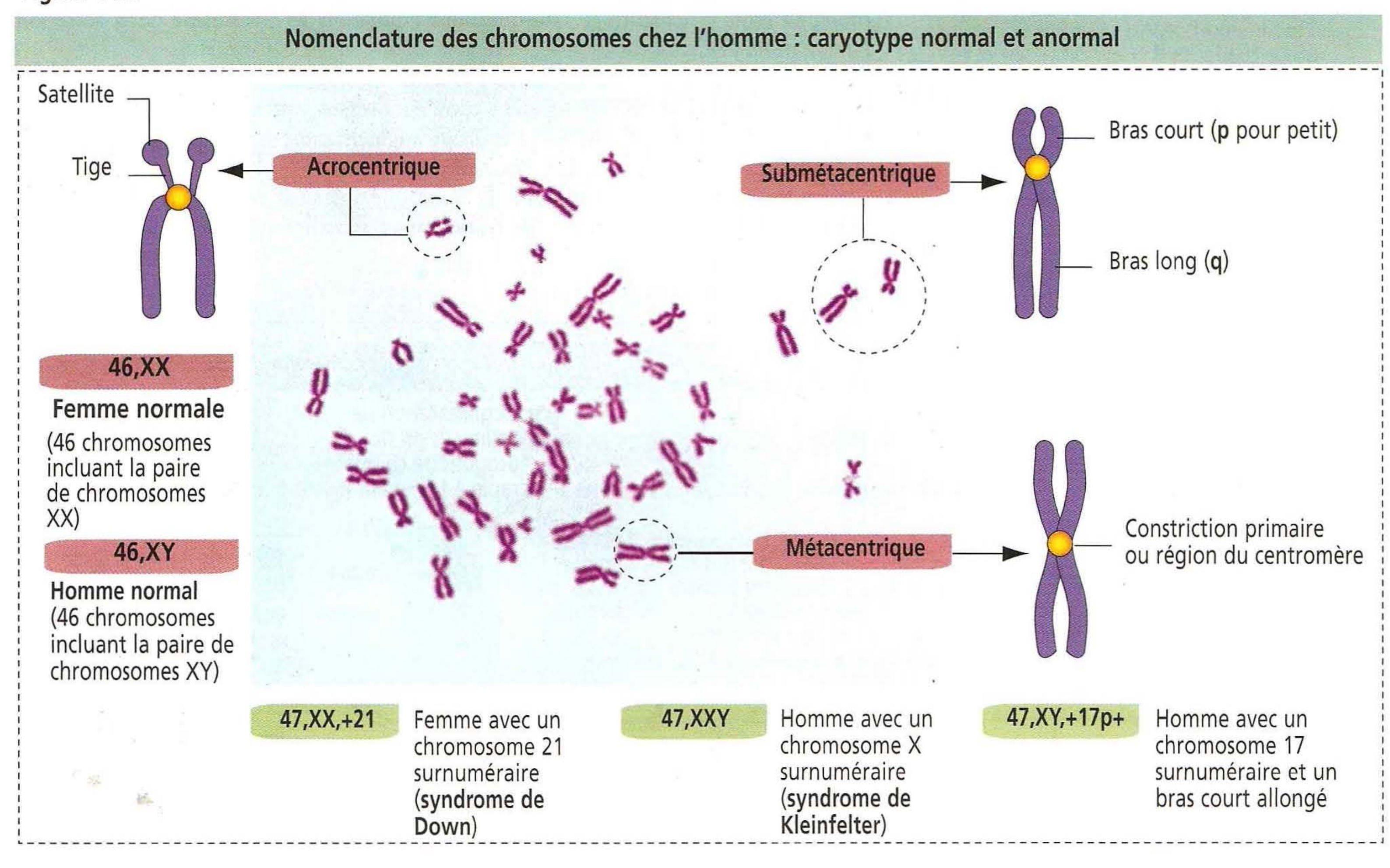
Des mutations du gène *p53* sont observées dans 50 % des cancers chez l'homme. La perte de l'expression de la **p53** par une mutation autosomique dominante est responsable d'un phénotype de cancers multiples appelé **syndrome de Li-Fraumeni**. Ainsi, le gène ***p53*** **est un gène suppresseur de tumeur**. L'inactivation de l'expression de la **p53** est bloquée dans les cellules cancéreuses résistantes aux drogues (voir Figure 1-52). La perte de l'expression de la **p53** est observée dans les cellules cancéreuses humaines et les études cliniques suggèrent que l'inactivation de l'expression de la **p53** est corrélée à la résistance aux chimiothérapies.

Caryotype

Chez l'homme, il existe **22 paires d'autosomes** et **une paire de chromosomes sexuels (XX ou XY)**. Les chromosomes peuvent être classés selon leur longueur et la position de leur centromère en sept groupes, identifiés de A à G.

Sur un compte-rendu de caryotype humain, le nombre total de chromosomes (46) est suivi par le nombre total de chromosomes sexuels (Figure 1-53). Par exemple, un **homme normal** est identifié par la formule **46,XY** (46 chromosomes, incluant la paire XY) et une femme, par la formule **46,XX** (46 chromosomes incluant la paire XX). **Les autosomes supplémentaires sont indiqués après les chromosomes sexuels avec un signe plus** (+). Par exemple, 47,XX+21 est le caryotype d'une femme atteinte de trisomie 21 (**syndrome de Down**). Un homme possédant un chromosome X surnuméraire est symbolisé par la formule 47,XXY. Un signe plus (+) ou moins (-) est placé à côté du symbole du chromosome pour indiquer un allongement ou un raccourcissement d'un bras. La lettre **p** symbolise le **bras court** et la lettre **q** le **bras long**. Par exemple, 47,XY,+17p+ correspond à un homme possédant 47 chromosomes, incluant un chromosome 17 additionnel avec un allongement de son bras court.

Figure 1-53



2. GLANDES EXOCRINES

Développement des glandes

La plupart des glandes se développent sous forme d'invaginations de l'épithélium dans le tissu conjonctif sous-jacent (Figure 2-1). Les **glandes exocrines** sont reliées à la surface de l'épithélium par un canal excréteur qui transporte le produit de sécrétion vers l'extérieur. Les **glandes endocrines sont dépourvues de canal excréteur** et leur produit de sécrétion est libéré dans la circulation sanguine.

Figure 2-1

Développement des glandes exocrines et endocrines

Épithélium
Canal excréteur
Prolifération localisée et début de pénétration des cellules dans le tissu conjonctif sous-jacent.
Croissance épithéliale en profondeur
Partie sécrétoire

Glande exocrine : Le produit de sécrétion est libéré à la **surface**

La tige dégénère
Épithélium
La partie sécrétoire est entourée par des capillaires.
Une glande endocrine se développe.

Glande endocrine : Le produit de sécrétion est libéré dans le **sang.**

Classiquement, les glandes endocrines sont entourées de capillaires fenêtrés et, le plus souvent, stockent les sécrétions qu'elles synthétisent avant de les libérer à la suite d'une stimulation par un signal chimique ou électrique. Les glandes exocrines et endocrines peuvent soit coexister dans un organe (par exemple, dans le pancréas), soit se présenter sous forme de structures séparées dans les organes endocrines (thyroïde, parathyroïdes), soit enfin exister sous forme de cellules isolées (cellules neuroendocrines du tube digestif). Les glandes endocrines seront étudiées ultérieurement dans les Chapitre 18 et 19.

Classification des glandes exocrines

Selon la forme de leur **canal excréteur**, on classe les glandes exocrines en glandes **simples** ou **composées**. La glande est dite **simple** (Figure 2-2) lorsque son canal excréteur n'est

Figure 2-2

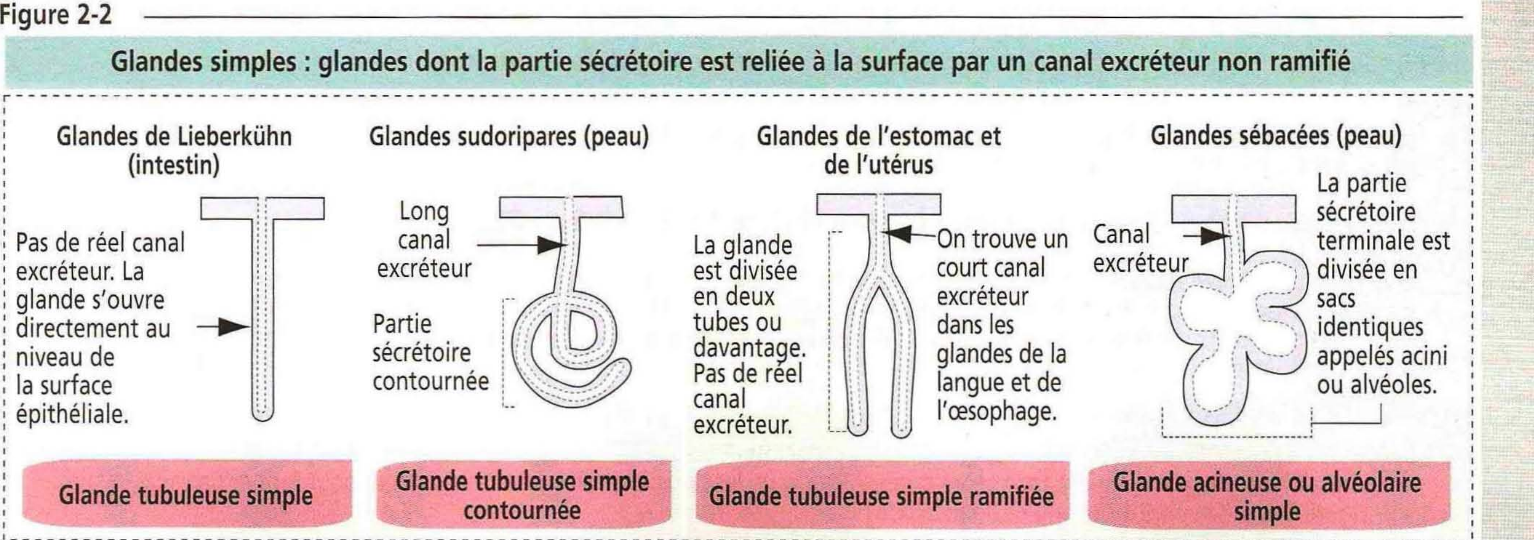
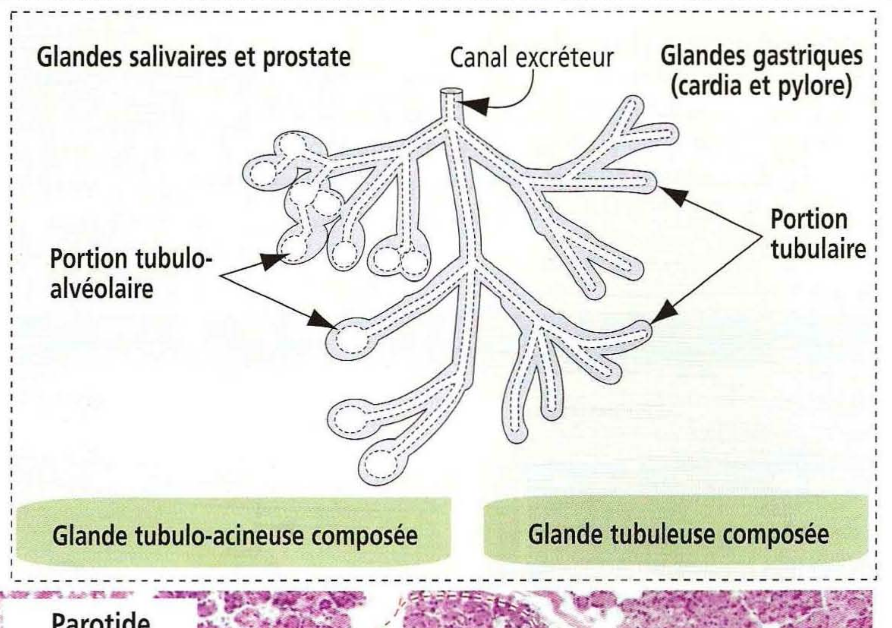
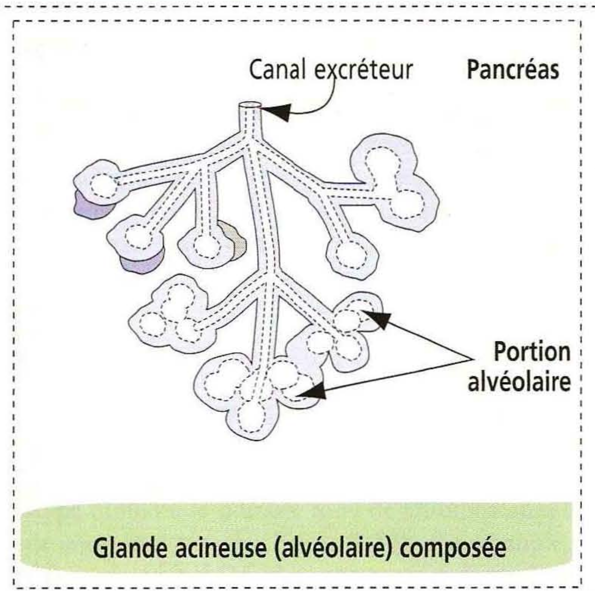
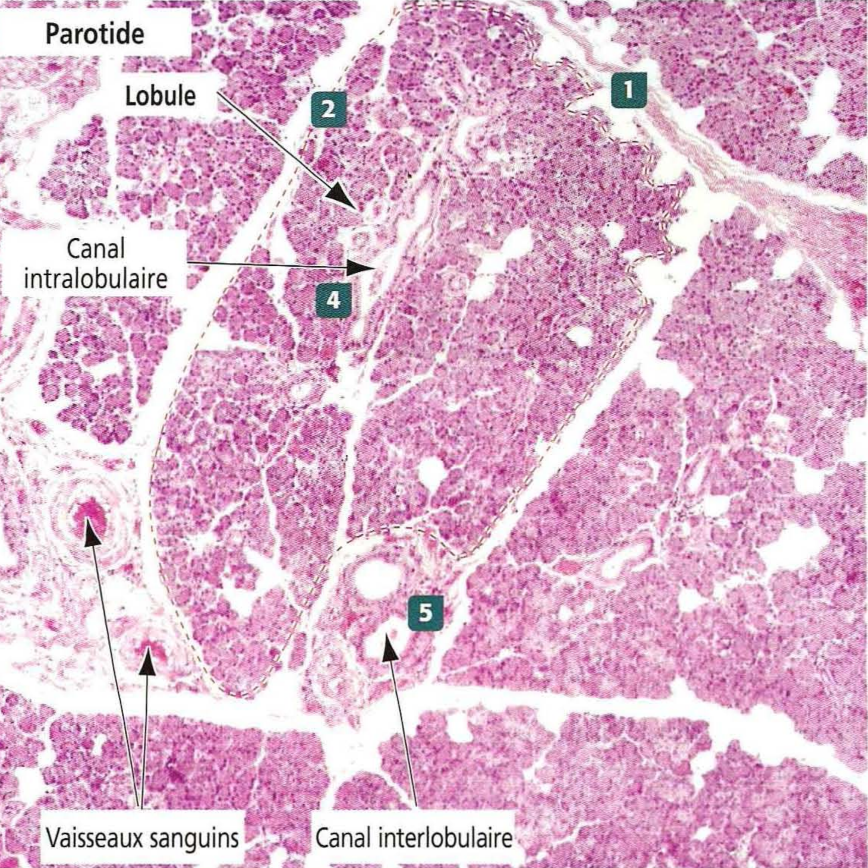


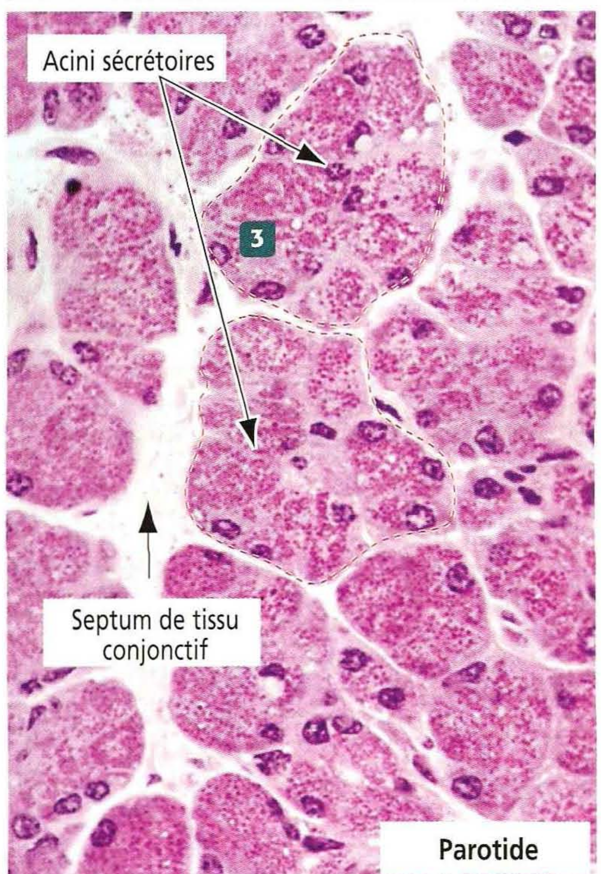
Figure 2-3

Glandes composées : Glandes dont le produit de sécrétion est transporté dans un canal excréteur ramifié









Organisation générale d'une glande composée

Une **glande composée** est entourée d'une capsule conjonctive d'où partent des travées ou **septa** 1 vers l'intérieur de la glande, délimitant de volumineuses unités appelées lobes (non représenté).

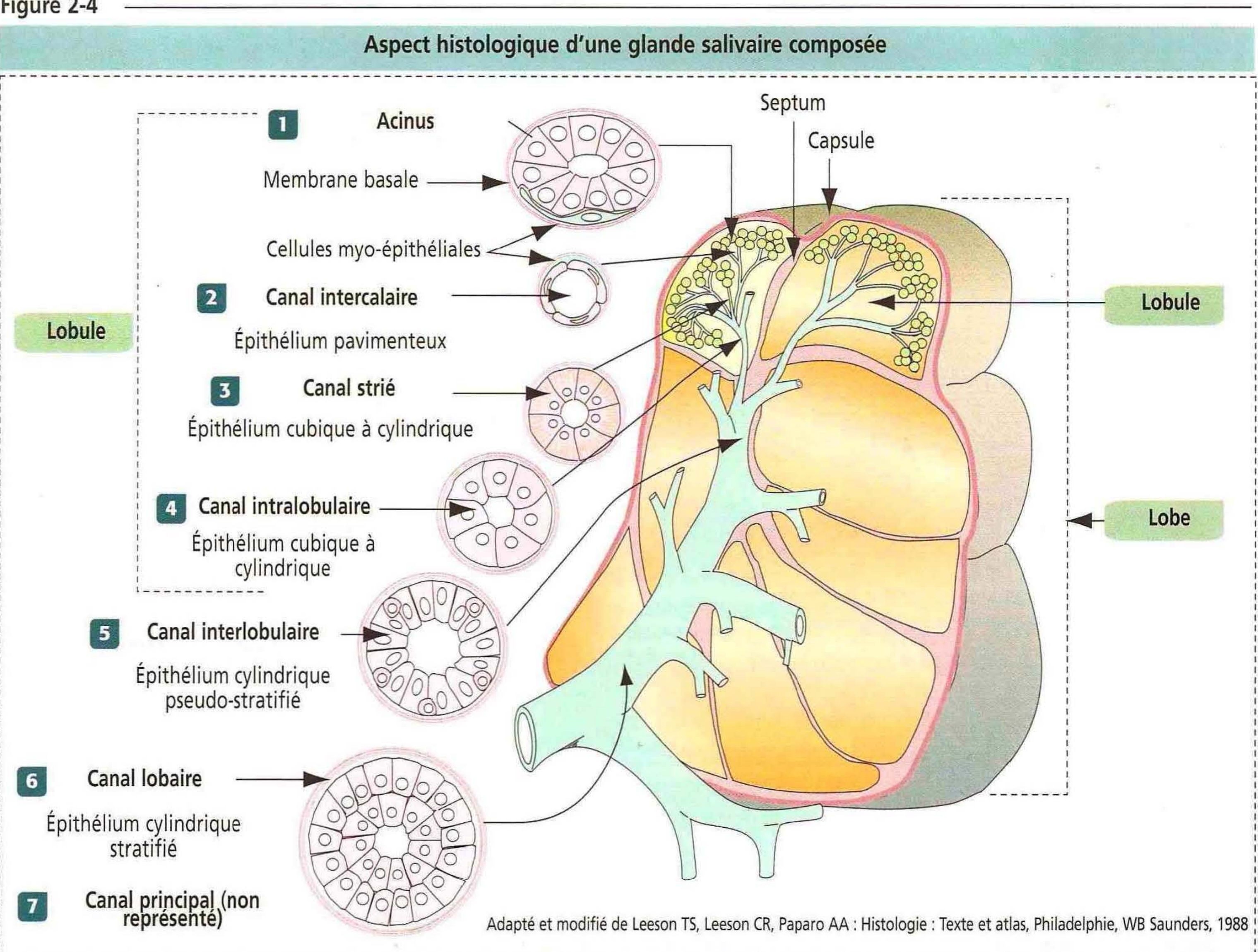
Les lobes sont subdivisés par du tissu conjonctif en petites sous-unités appelées **lobules** 2.

Une glande composée est constituée d'un nombre variable d'unités sécrétoires appelées, selon leur forme, **tubuleuses, acineuses** 3 ou **tubulo-acineuses**. La sécrétion chemine dans un canal excréteur situé à l'intérieur du lobule (**canal intralobulaire** 4). En général, les **canaux excréteurs intralobulaires** sont précédés par un **canal intercalaire** suivi d'un **canal strié** (non représenté). Le canal strié — présent uniquement dans les glandes salivaires — se draine dans un canal excréteur en continuité avec un canal intralobulaire (non représenté).

Les canaux intralobulaires se réunissent pour former un canal interlobulaire 5. Les canaux interlobulaires convergent pour former un canal intralobaire de gros diamètre (non représenté). À leur tour, les canaux intralobaires se rejoignent pour former un canal lobaire. Voir Figure 2-4, et Chapitre 17 pour plus de détails.

Figure 2-4

Aspect histologique d'une glande salivaire composée



Adapté et modifié de Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA : Histologie : Texte et atlas, Philadelphie, WB Saunders, 1988

Toutes les **glandes exocrines composées** possèdent des constituants épithéliaux (acini sécrétoires et canaux excréteurs) formant le **parenchyme**, et un tissu conjonctif de soutien, incluant des vaisseaux sanguins et des nerfs, constituant le **chorion**.

La glande est limitée par une **capsule** conjonctive qui se ramifie à l'intérieur d'elle en formant des **septa** (sing. *septum*) qui cloisonnent le parenchyme. Dans les glandes composées volumineuses, le parenchyme est anatomiquement subdivisé en **lobes**. Deux lobes adjacents sont séparés par un **septum interlobaire**. Un lobe est constitué de **lobules**, séparés les uns des autres par de fins **septa interlobulaires.**

Des septa assurent le soutien des branches principales du **canal excréteur**. Des **canaux interlobulaires** s'étendent le long des **septa interlobulaires** ; de même, des **canaux interlobaires** cheminent le long des **septa interlobaires**. En revanche, des **canaux intralobulaires** s'insinuent à l'intérieur des lobules et sont entourés d'une mince couche de tissu conjonctif.

Les **canaux intralobulaires** sont bordés par un **épithélium cubique à cylindrique simple**, tandis que le revêtement épithélial des **canaux interlobulaires** est de type **cylindrique pseudo-stratifié. Les canaux lobaires** sont bordés par un **épithélium cylindrique stratifié.**

pas ramifié, ou **composée** lorsque son canal excréteur l'est (Figure 2-3). C'est pourquoi les glandes peuvent être classées en glandes **simples** ou **composées en fonction de la ramification de leur canal excréteur.**

La partie sécrétoire de la glande peut être uni- ou pluricellulaire

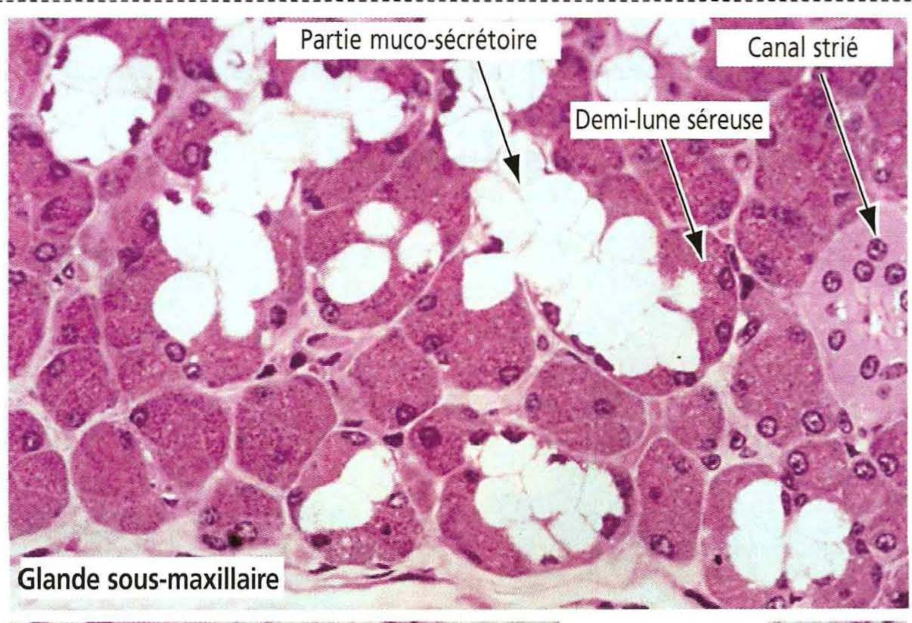
Une **glande exocrine** est composée de deux parties : une **partie sécrétoire** et un **canal excréteur**. La **partie sécrétoire** d'une glande peut être constituée d'un seul type cellulaire (**unicellulaire** : par exemple, cellules caliciformes de l'épithélium respiratoire et intestinal) ou de plusieurs types cellulaires (**pluricellulaire**).

Selon la **forme** de la partie sécrétoire (voir Figures 2-2 et 2-3), les glandes peuvent être **tubuleuses, contournées** ou **alvéolaires** (Lat. *alveolus*, petit sac creux), encore appelées **acineuses** (Lat. *acinus*, grappe ; pl. *acini*).

On trouve des glandes tubuleuses dans le côlon. Au niveau de la peau, les glandes sudoripares sont de type contourné et les glandes sébacées de type alvéolaire.

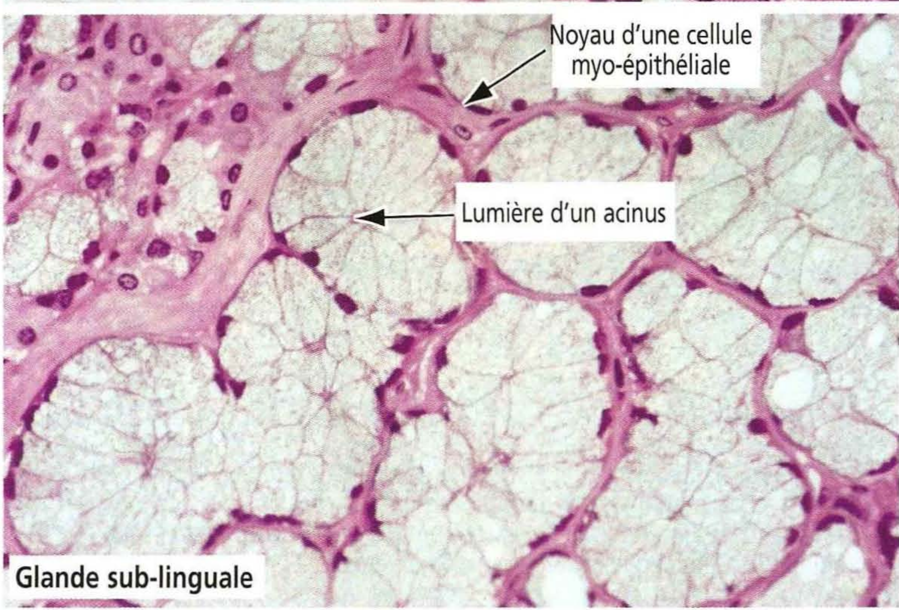
Figure 2-5

Caractères histologiques distinctifs des glandes sous-maxillaires, sub-linguales et parotides



Partie sécrétoire mixte (glande sous-maxillaire)

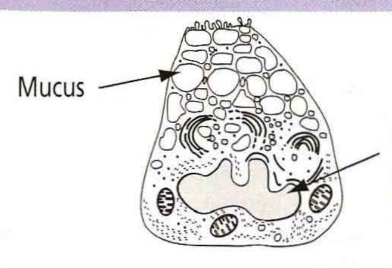
La **glande sous-maxillaire** est constituée de deux parties sécrétoires, l'une séreuse, l'autre muqueuse, produisant une sécrétion séro-muqueuse déversée dans une lumière commune. Les unités sécrétoires mixtes sont formées de cellules muqueuses et d'une petite coiffe de cellules séreuses sur un côté. La coiffe est appelée **demi-lune séreuse** en raison de sa forme en croissant de lune. Autour de chaque unité sécrétoire et de la partie initiale du canal excréteur, on trouve des **cellules myo-épithéliales.** Les cellules myo-épithéliales sont situées entre les cellules sécrétoires et la lame basale, et leurs longues expansions cytoplasmiques ramifiées forment un filet lâche. Leur rôle est de se contracter et d'évacuer la sécrétion en dehors de la partie sécrétoire et le long du système canalaire.

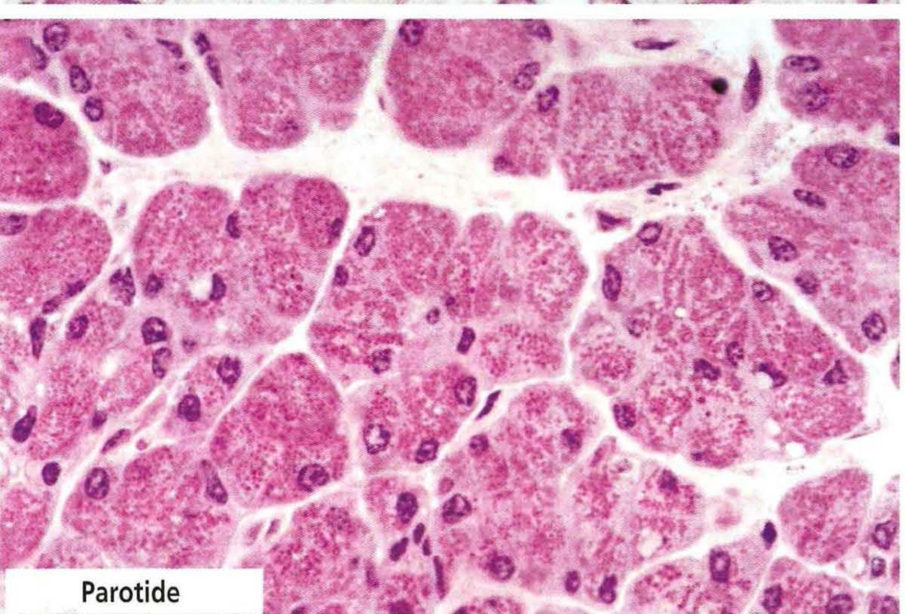


Partie muco-sécrétoire (glande sub-linguale)

La **glande sub-linguale** comporte des parties muco-sécrétoires qui apparaissent pâles en raison de leur richesse en vésicules sécrétoires remplies de mucus. En général, les noyaux sont aplatis contre la partie basale des cellules sécrétoires. Le produit de sécrétion peut être mis en évidence par la réaction au PAS qui colore les glycoprotéines. On trouve également des cellules myo-épithéliales autour des parties muco-sécrétoires.

Cellule muco-acineuse

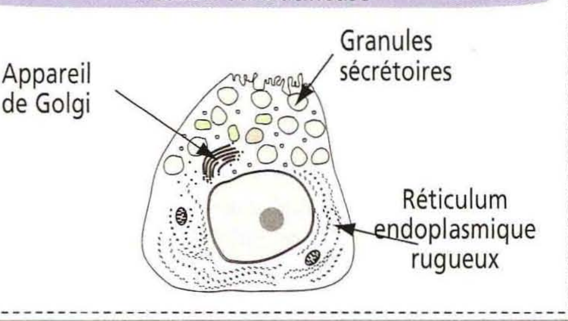




Partie sécrétoire séreuse (glande parotide)

La **parotide** contient des parties sécrétoires séreuses. Les cellules sécrétoires séreuses possèdent un volumineux noyau arrondi, une région basale très riche en réticulum endoplasmique rugueux et une région apicale où l'on trouve des granules de zymogène colorés en rouge. Les **granules de zymogène** correspondent aux vésicules sécrétoires contenant des précurseurs enzymatiques.

Cellule séro-acineuse

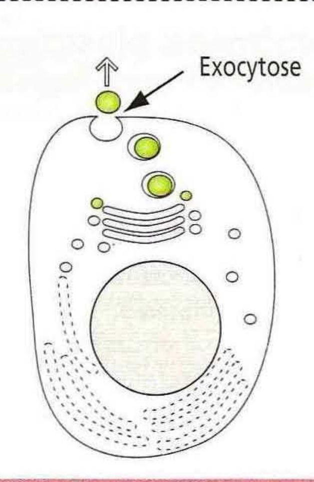


Forme de la partie sécrétoire

On peut classer les glandes en fonction de la **forme de leur partie sécrétoire**, en glandes **tubuleuses simples** ou **alvéolaires** (ou acineuses) **simples**. De plus, les parties sécrétoires

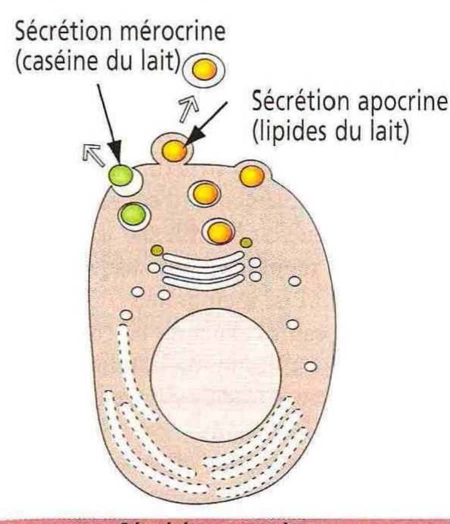
Figure 2-6

Mécanismes de sécrétion glandulaire



Sécrétion mérocrine

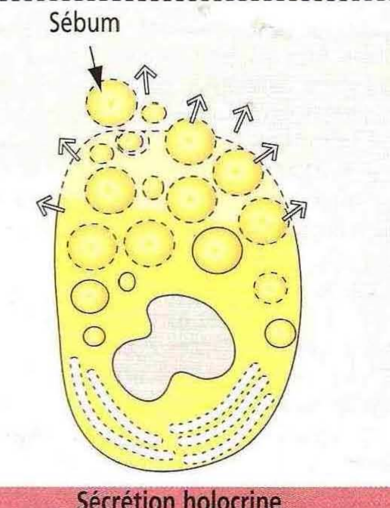
La vésicule sécrétoire gagne la région apicale de la cellule épithéliale. La membrane vésiculaire fusionne avec la membrane plasmique pour libérer son contenu dans le milieu extracellulaire. La membrane plasmique fusionnée peut être recaptée dans la cellule par **endocytose** et recyclée pour être utilisée ultérieurement par d'autres vésicules sécrétoires.



Sécrétion apocrine

Une partie du cytoplasme apical contenant les grains de sécrétion bourgeonne.

La glande mammaire sécrète les lipides du lait sur le mode apocrine et la caséine (protéine) sur le mode mérocrine.



Sécrétion holocrine

La cellule produit et stocke un produit de sécrétion dans son cytoplasme - comme le sébum pour les glandes sébacées- puis se désintègre pour libérer le matériel sécrétoire.

tubuleuses et alvéolaires peuvent coexister avec des canaux excréteurs ramifiés ; on parle alors de glande **tubulo-alvéolaire** (ou acineuse) **composée** (par exemple, les glandes salivaires). La glande mammaire est un exemple de glande alvéolaire composée.

Une glande composée (Figure 2-4) est entourée d'une **capsule**. Des **septa** ou **travées** s'insinuent à partir de cette capsule dans le tissu glandulaire. De large septa divisent la glande en un certain nombre de **lobes**. Des ramifications des septa séparant deux lobes adjacents divisent les lobes en unités plus petites appelées **lobules**.

Au cours du développement, un canal excréteur principal donne naissance à des ramifications qui cheminent entre (**interlobaires**) ou à l'intérieur des lobes (**intralobaires**). Les petites ramifications nées de chacun de ces canaux délimitent de petites sous-unités correspondant aux lobules d'une glande. Ces ramifications peuvent se développer d'abord entre les **lobules** (**interlobulaires**) puis à l'intérieur d'eux (**intralobulaires**). Des détails supplémentaires sont exposés dans le Chapitre 17.

Type de sécrétion

Selon le type de sécrétion, les glandes exocrines se répartissent en **glandes muqueuses** dont les produits sont riches en **glycoprotéines** et en eau ; en **glandes séreuses** dont la sécrétion est riche en **protéines** et en eau ; et en **glandes mixtes** qui contiennent à la fois des cellules muqueuses et des cellules séreuses (Figure 2-5).

Mécanisme de sécrétion

Les glandes exocrines peuvent également être classées en fonction de la **façon dont le produit de sécrétion est libéré** (Figure 2-6).

Dans la **sécrétion mérocrine**, le produit est libéré par **exocytose**. Les granules sécrétoires sont entourés d'une membrane qui fusionne avec la membrane plasmique apicale au cours du processus de libération ou exocytose. La sécrétion des granules de zymogène par le pancréas exocrine en est un exemple.

Dans la **sécrétion apocrine**, la libération du produit de sécrétion implique la **perte d'une partie de la portion apicale de la cellule**. Un exemple en est représenté par la sécrétion de **lipides** par les cellules épithéliales de la glande mammaire. Les **protéines** sécrétées par ces mêmes cellules le sont sur un mode mérocrine (exocytose).

Radeaux lipidiques (ou microdomaines)

Un radeau lipidique est une région de la membrane plasmique enrichie en **cholestérol** et en **sphingolipides**. Bien que les radeaux lipidiques soient classiquement dépourvus de protéines structurales, certains d'entre eux contiennent une protéine structurale particulière qui modifie leur composition et leur fonction.

Les protéines de type **cavéoline** sont des composants des radeaux lipidiques participant au transport des vésicules ou **cavéoles** (voir Figure 7-21 dans le Chapitre 7). On trouve des cavéoles dans plusieurs types de cellules, en particulier les fibroblastes, les adipocytes, les cellules endothéliales, les cellules alvéolaires de type I, les cellules épithéliales et les cellules musculaires lisses et striées.

En dehors de la **famille des cavéolines** (cavéoline-1, -2 et -3), il existe d'autres familles de protéines capables de modifier la structure et la fonction des radeaux lipidiques. Ces protéines incluent les **flotillines**, les **protéines liées aux glycosphingolipides** et les **tyrosine-kinases Src**.

Les radeaux lipidiques peuvent participer à la transmission de signaux cellulaires en concentrant ou en dispersant des protéines associées à la membrane spécifiques à l'intérieur de domaines lipidiques individualisés.

Dans la **sécrétion holocrine** (Gr. *holos*, tout), le produit de sécrétion est représenté par **la cellule dans son ensemble et son produit.** Un exemple en est fourni par les glandes sébacées cutanées produisant une sécrétion appelée sébum.

Membranes cellulaires : la membrane plasmique

Les principaux types de membranes cellulaires et d'organites (lysosomes et mitochondries) ainsi que leur intérêt clinique sont décrits dans ce chapitre. Les glandes exocrines représentent un environnement adapté à leur intégration. Nous étudierons d'abord les caractéristiques structurales et biochimiques de la membrane plasmique. Une information complémentaire concernant les signaux cellulaires faisant intervenir la membrane plasmique est fournie par le Chapitre 3.

La **membrane plasmique** détermine les limites structurales et fonctionnelles d'une cellule. Les membranes intracellulaires, appelées **cytomembranes**, isolent différents composants cellulaires en compartiments appelés **organites** ou **organelles**. Par exemple, le noyau, les mitochondries et les lysosomes sont des organites limités par une membrane ; les lipides et le glycogène ne sont pas entourés d'une membrane et sont appelés **inclusions**.

La membrane plasmique est constituée de **lipides** et de **protéines.** La double couche (bicouche) de phospholipides est la structure fondamentale de la membrane et forme une double barrière entre deux compartiments aqueux : le compartiment extracellulaire et le compartiment intracellulaire. Des protéines sont incluses dans la double couche de phospholipides et assurent des fonctions spécifiques de la membrane plasmique comme la reconnaissance de cellule à cellule et le transport sélectif de molécules.

La double couche de phospholipides

Les quatre principaux types de phospholipides de la membrane plasmique sont la **phosphatidylcholine**, la **phosphatidyléthanolamine**, la **phosphatidylsérine** et la **sphingomyéline** (Figure 2-7).

Figure 2-7

Structure de la membrane plasmique

Le **cholestérol** est un composant essentiel de la membrane plasmique mais il ne forme pas la membrane par lui-même. Le cholestérol joue un rôle dans la fluidité membranaire en modulant le mouvement des chaînes d'acides gras des phospholipides en fonction de la température.

Le **feuillet externe** est principalement constitué de phosphatidylcholine, de **sphingomyéline** et de **phosphatidyléthanolamine.**
C'est seulement au niveau du **feuillet externe** que l'on trouve des **glycolipides** dont la portion carbohydratée est exposée vers le milieu extracellulaire.

Le **feuillet interne** est constitué principalement de **phosphatidylsérine**, de **phosphatidylinositol** et de **phosphatidyléthanolamine.** Les groupements de la tête de la phosphatidylsérine et du phosphatidylinositol sont chargés négativement, c'est pourquoi la charge nette de la face cytosolique de la membrane plasmique est négative. Le **phosphatidylinositol** joue un rôle important dans la transmission des signaux (voir Chapitre 3).

Le glycocalyx

La face extracellulaire d'une membrane plasmique est en général glycosylée par les portions carbohydratées des glycolipides et par des glycoprotéines transmembranaires. Ainsi, la surface de la cellule est recouverte par un manteau d'hydrates de carbone appelé **glycocalyx**.

Le glycocalyx protège la surface cellulaire et facilite les interactions entre cellules. Le mécanisme de **diapédèse**, permettant aux leucocytes de quitter les vaisseaux sanguins et de réguler les réponses inflammatoires, en est une illustration. Comme nous l'avons vu, la phase initiale d'adhésion entre les cellules endothéliales et les leucocytes est médiée par les **sélectines**, une famille de protéines transmembranaires qui reconnaissent des sucres spécifiques de la surface cellulaire.

Ils représentent plus de la moitié des lipides de la plupart des membranes. Un cinquième type de phospholipide, le **phosphatidylinositol**, est localisé au niveau du feuillet interne de la membrane plasmique.

Outre les phospholipides, la membrane plasmique des cellules animales contient des **glycolipides** et du **cholestérol**. Les glycolipides, composant membranaire mineur, se localisent au niveau du feuillet externe et exposent leur partie glucidique à la surface de la cellule.

Le **cholestérol**, constituant membranaire essentiel, est présent en quantité à peu près égale à celle des phospholipides. Le cholestérol, de structure annulaire rigide, ne forme pas une membrane mais s'insère à l'intérieur de la bicouche phospholipidique pour moduler la fluidité membranaire en diminuant le mouvement des chaînes d'acides gras des phospholipides à température élevée.

On ne trouve pas de cholestérol dans les bactéries.

Il est important de se souvenir de deux caractéristiques générales de la double couche de phospholipides :

1. **La structure des phospholipides explique la fonction de barrières entre deux compartiments aqueux assurée par les membranes**. Les chaînes d'acides gras hydrophobes situées à l'intérieur de la double couche de phospholipides rendent les membranes imperméables aux molécules hydrosolubles.

2. **La bicouche phospholipidique est un fluide visqueux.** Les longues chaînes d'hydrates de carbone des acides gras de la plupart des phospholipides ne sont pas fermement attachées et peuvent se déplacer à l'intérieur de la membrane. Ainsi, les phospholipides et les protéines peuvent diffuser latéralement dans la membrane pour assurer des fonctions membranaires spécifiques.

Protéines membranaires

La plupart des membranes plasmiques sont constituées d'environ 50 % de lipides et 50 % de protéines (Figure 2-8). La portion carbohydratée des glycolipides et des glycoprotéines représente 5 à 10 % de la masse membranaire.

Selon le **modèle de structure membranaire de la mosaïque fluide**, les membranes sont des fluides en deux dimensions dans lesquels les protéines sont insérées dans les doubles couches lipidiques. Il est difficile pour les protéines membranaires et pour les phospholipides d'aller et venir entre les feuillets interne et externe de la membrane. Cependant, en raison de l'existence d'un environnement fluide, les protéines et les lipides sont capables de diffuser latéralement, dans le plan horizontal de la membrane.

Figure 2-8

Protéines périphériques et intrinsèques de la membrane plasmique

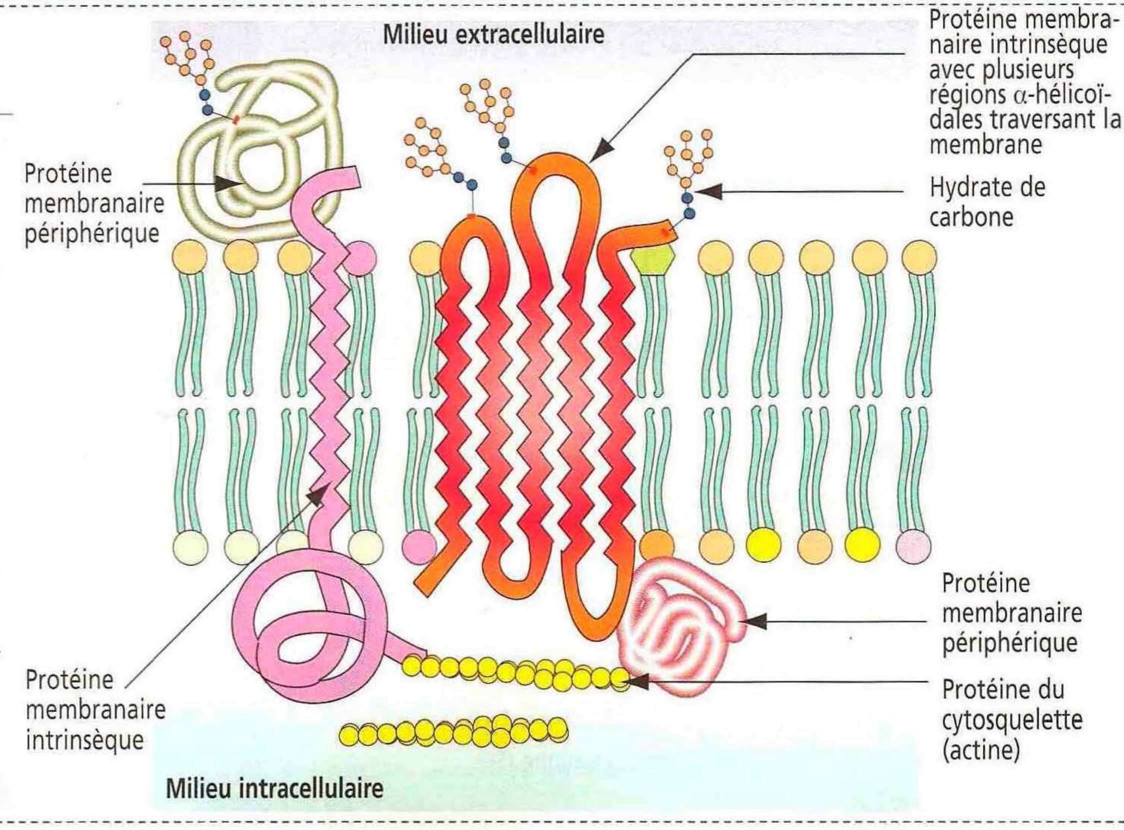
Membrane plasmique : protéines périphériques et intrinsèques

Les **protéines membranaires intrinsèques** (ou **intégrales**) sont incluses dans la double couche de phospholipides.

Les **protéines membranaires périphériques** (ou **extrinsèques**) sont reliées indirectement à la membrane plasmique par des interactions protéine-protéine.

La portion extracellulaire des protéines membranaires intrinsèques et périphériques est en général glycosylée. La portion intracellulaire des protéines membranaires est limitée par des composants du cytosquelette.

La plupart des protéines membranaires intrinsèques sont des protéines transmembranaires qui traversent la membrane sous forme de régions α-hélicoïdales. (schéma)



Néanmoins, toutes les protéines ne peuvent pas diffuser librement ; la mobilité des protéines membranaires est limitée par leur association au cytosquelette.

Les restrictions de mobilité des protéines membranaires sont responsables de la nature polarisée des cellules épithéliales, divisées en deux domaines distincts, apical et latérobasal, qui diffèrent par leur composition protéique et par leur fonction. Les jonctions serrées ou *tight junctions* entre deux cellules adjacentes (décrites précédemment dans le Chapitre 1) ne servent pas seulement à assurer l'étanchéité entre cellules mais jouent également un rôle de barrières contre la diffusion de protéines et de lipides entre les **domaines apical** et **latérobasal**.

Il existe deux classes principales de protéines associées aux membranes : les **protéines membranaires périphériques** *ou* **extrinsèques** *et les* **protéines membranaires intrinsèques** ou **intégrales**.

Les protéines membranaires périphériques ne s'insèrent pas dans le milieu intérieur hydrophobe de la membrane mais lui sont en fait indirectement reliées par l'intermédiaire de liaisons ioniques entre protéines, détruites par des **solutions fortement concentrées en sels** ou par un **pH extrême**.

Une partie des protéines membranaires intrinsèques est insérée dans la double couche lipidique. Elles ne peuvent être détachées que par solubilisation utilisant des **détergents**. Les détergents sont des agents chimiques contenant à la fois des groupements hydrophobes et hydrophiles. Les **domaines hydrophobes** du détergent pénètrent dans les lipides membranaires et se lient à la portion hydrophobe de la protéine insérée dans la membrane. Les **domaines hydrophiles** se combinent avec la protéine, formant des complexes protéine-détergent hydrosolubles.

De nombreuses protéines intrinsèques sont des **protéines transmembranaires**, traversant la double couche lipidique de part en part, comportant des segments exposés des deux côtés de la membrane. Les protéines transmembranaires peuvent être mises en évidence par la technique de **cryo-fracture**.

Différence entre une surface et une face en cryo-fracture

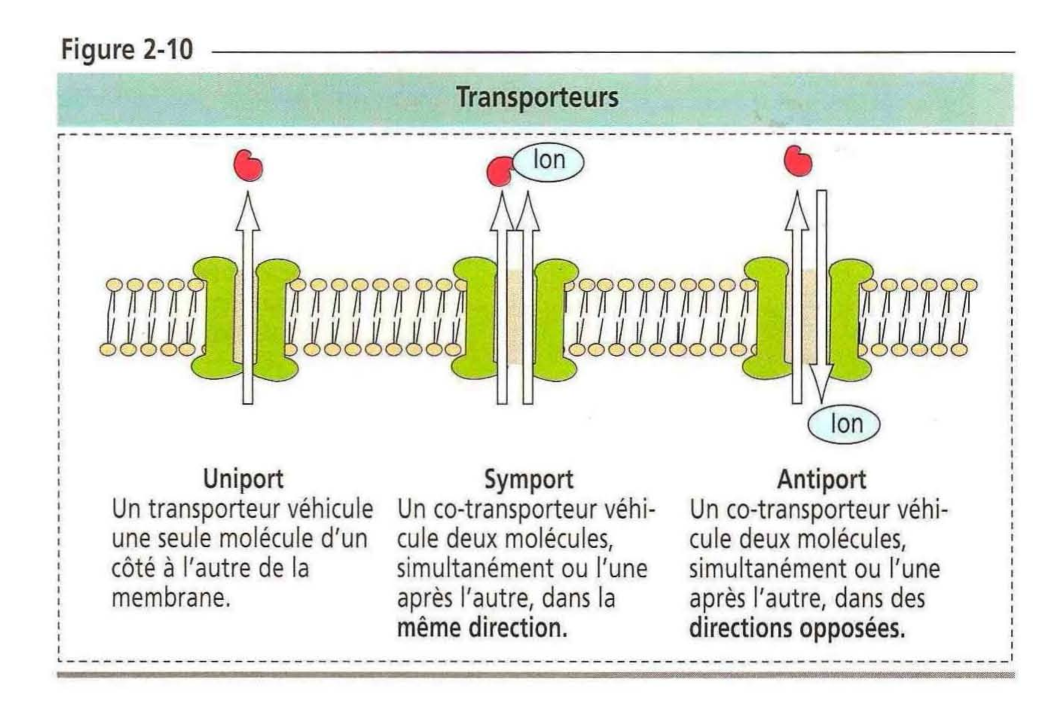
La **technique de cryo-fracture** permet de visualiser les protéines intramembranaires en microscopie électronique. C'est cette technique qui permit, la première, de prouver la présence de protéines transmembranaires dans les membranes plasmiques et les cytomembranes.

Le schéma ci-dessous détaille la nomenclature utilisée pour définir les surfaces et les faces, sur des photographies électroniques de préparations de cryo-fracture.

Figure 2-9

Différence entre une surface et une face en cryo-fracture

Figure 2-10



Il est important de faire la différence entre une **surface** et une **face** (Figure 2-9) : une surface est un constituant physiologique réel d'une membrane. Une face est créée artificiellement par cryo-fracture de la membrane à travers son cœur hydrophobe.

La **surface** de la membrane plasmique en contact avec le **milieu extracellulaire** est désignée par les lettres SE, pour **surface extracellulaire**. La **surface** de la membrane plasmique exposée au **cytoplasme** (également appelé protoplasme) est désignée par les lettres SP pour **surface protoplasmique**.

La face du feuillet membranaire la plus proche du **milieu extracellulaire** (le feuillet exocytoplasmique du schéma) est désignée par les lettres FE pour **face extracellulaire**. De même, la face du feuillet la plus proche du **milieu intracellulaire** (le feuillet protoplasmique du schéma) est désignée par les lettres **FP** pour **face protoplasmique**.

Maintenant que vous avez compris ce qu'une surface et une face représentaient, rappelez-vous que les **faces** sont chimiquement **hydrophobes** et que les **surfaces** sont chimiquement **hydrophiles**. Un dernier point : vous remarquerez que la protéine transmembranaire reste attachée au feuillet protoplasmique, laissant une **encoche** complémentaire dans le feuillet exocytoplasmique opposé. Pourquoi ? Les composants du cytosquelette peuvent se fixer directement ou indirectement à l'extrémité de la protéine exposée au cytoplasme et ne la laissent pas se détacher.

Environnement interne de la cellule

La plupart des molécules biologiques ne peuvent diffuser à travers la double couche de phospholipides. Des protéines de transport spécifiques, appelées **protéines porteuses** et **protéines-canaux** (canaux protéiques), régulent le passage sélectif de molécules à travers la membrane, permettant ainsi à la cellule de contrôler sa composition interne.

Des molécules (comme l'**oxygène** et le **dioxyde de carbone**) peuvent traverser la membrane plasmique en abaissant leur gradient de concentration par dissolution première dans la double couche phospholipidique puis dans l'environnement aqueux de la face cytosolique ou extracellulaire de la membrane. Ce mécanisme, appelé **diffusion passive**, ne fait pas intervenir de protéines membranaires. Les substances lipidiques peuvent également traverser la double couche.

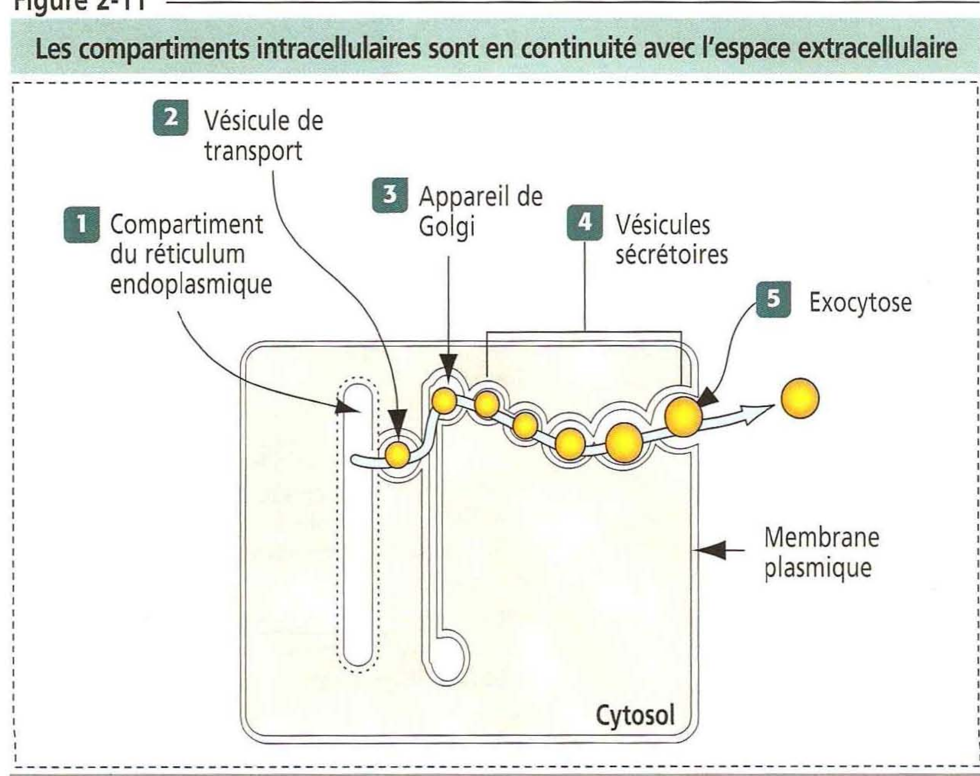
D'autres molécules biologiques (comme le **glucose**, les **molécules chargées électriquement** et les **ions de petite taille** — H^+, Na^+, K^+ et Cl^-) sont incapables de se dissoudre dans le milieu hydrophobe de la double couche de phospholipides. Ils ont besoin de l'aide de **protéines de transport** spécifiques (Figure 2-10) et de **canaux protéiques** qui facilitent la diffusion de la plupart des molécules biologiques.

Comme la diffusion passive, la **diffusion facilitée** de molécules biologiques **est déterminée par des gradients de concentration et électriques à travers la membrane.** Néanmoins, la diffusion facilitée nécessite :

1. Des **protéines porteuses**, qui peuvent se lier à des molécules spécifiques pour les transporter, ou
2. Des **protéines-canaux**, formant des passages à travers la membrane.

Figure 2-11

Les compartiments intracellulaires sont en continuité avec l'espace extracellulaire



Les protéines porteuses transportent les sucres, les acides aminés et les nucléosides. Les protéines-canaux sont des canaux ioniques impliqués dans le transport rapide des ions (transport plus rapide que par les protéines porteuses), sont **très sélectives en ce qui concerne la taille moléculaire et la charge électrique**, et **ne sont pas ouvertes en permanence.**

Certains canaux s'ouvrent en réponse à la fixation d'une molécule-signal et sont appelés **canaux ligand-dépendants.** D'autres canaux s'ouvrent en réponse à des modifications du potentiel électrique à travers la membrane et sont appelés **canaux voltage-dépendants.**

En général, le réticulum endoplasmique est formé par un réseau interconnecté de canaux limités par une membrane à l'intérieur du cytoplasme, faisant partie du **système des cytomembranes** mais distinct de la **membrane plasmique.**

Le système du réticulum endoplasmique, défini structurellement par des **citernes** (sacs aplatis), des **tubules** et des **vésicules**, divise le cytoplasme en deux compartiments :

1. Le **compartiment luminal** ou **endoplasmique.**
2. Le **compartiment cytoplasmique** ou **cytosolique.**

Les produits libérés dans le compartiment luminal du réticulum endoplasmique rugueux sont transportés vers l'appareil de Golgi par une vésicule de transport et éventuellement vers l'extérieur de la cellule par exocytose. On peut visualiser virtuellement une séquence au cours de laquelle toutes les lumières du système de cytomembranes seraient interconnectées simultanément ; ceci permet de comprendre que **le compartiment luminal d'une cellule sécrétoire est en continuité avec l'extérieur de la cellule** (Figure 2-11). L'espace environnant est le compartiment cytosolique qui contient des protéines solubles, des constituants du cytosquelette et des organites.

À présent, imaginons que nous pouvons voir que la membrane de chaque composant du système de cytomembranes est constituée de deux feuillets (Figure 2-12), le **feuillet exocytoplasmique** (faisant face à l'espace extracellulaire) et le **feuillet protoplasmique** (faisant face au compartiment cytosolique). Imaginons également que ces deux feuillets forment un continuum. Au cours du processus de cryofracture, le couteau coupe la membrane comme s'il sautait d'un plan de fracture à l'autre à travers le cœur hydrophobe et fend la membrane en deux feuillets. La section du couteau ne peut pas intéresser une seule membrane puisque les organites entourés d'une cytomembrane occupent des niveaux différents et ont une orientation aléatoire à l'intérieur de la cellule.

Cette répartition aléatoire est visible lorsque l'on examine une réplique. La réplique résulte de l'évaporation d'une très fine couche d'un métal lourd (en général le platine avec une épaisseur de 1,0 à 1,5 nm) orientée à 45° pour produire un effet d'ombre contrasté.

Figure 2-12

Les feuillets des cytomembranes et des membranes plasmiques sont en continuité

La réplique de platine est ensuite détachée de l'échantillon réel en la faisant flotter à la surface de l'eau, montée sur une grille métallique et observée au microscope électronique.

Il faut garder en mémoire que l'échantillon peut contenir une combinaison de feuillets exocytoplasmiques et protoplasmiques qui, à leur tour, peuvent exposer des faces et des surfaces. Rappelez-vous que les protéines membranaires tendent à rester associées au feuillet cytoplasmique (protoplasmique) et apparaissent sous forme de particules sur la FP (face protoplasmique). Un puits complémentaire peu profond est observé sur la FE (face exocytoplasmique).

Le réticulum endoplasmique

Le **réticulum endoplasmique rugueux** est visible au microscope optique sous forme d'une structure cytoplasmique basophile diffuse appelée **ergastoplasme**.

Le réticulum endoplasmique rugueux intervient dans la synthèse des protéines, exécutée par les **ribosomes** qui lui sont attachés (Figure 2-13), et dans l'addition d'oligosaccharides à de nombreuses protéines. La plupart des protéines quittent le réticulum endoplasmique rugueux dans des vésicules transportées vers la portion **cis** de l'appareil de Golgi (voir Figures 2-16 et 2-17). D'autres protéines sont retenues par le réticulum endoplasmique rugueux pour participer aux étapes initiales de la synthèse protéique (voir Figure 2-15). Les protéines retenues contiennent la séquence cible Lys-Asp-Glu-Leu (KDEL) à leur extrémité C-terminale. Les protéines transportées vers l'appareil de Golgi sont dépourvues de séquence KDEL.

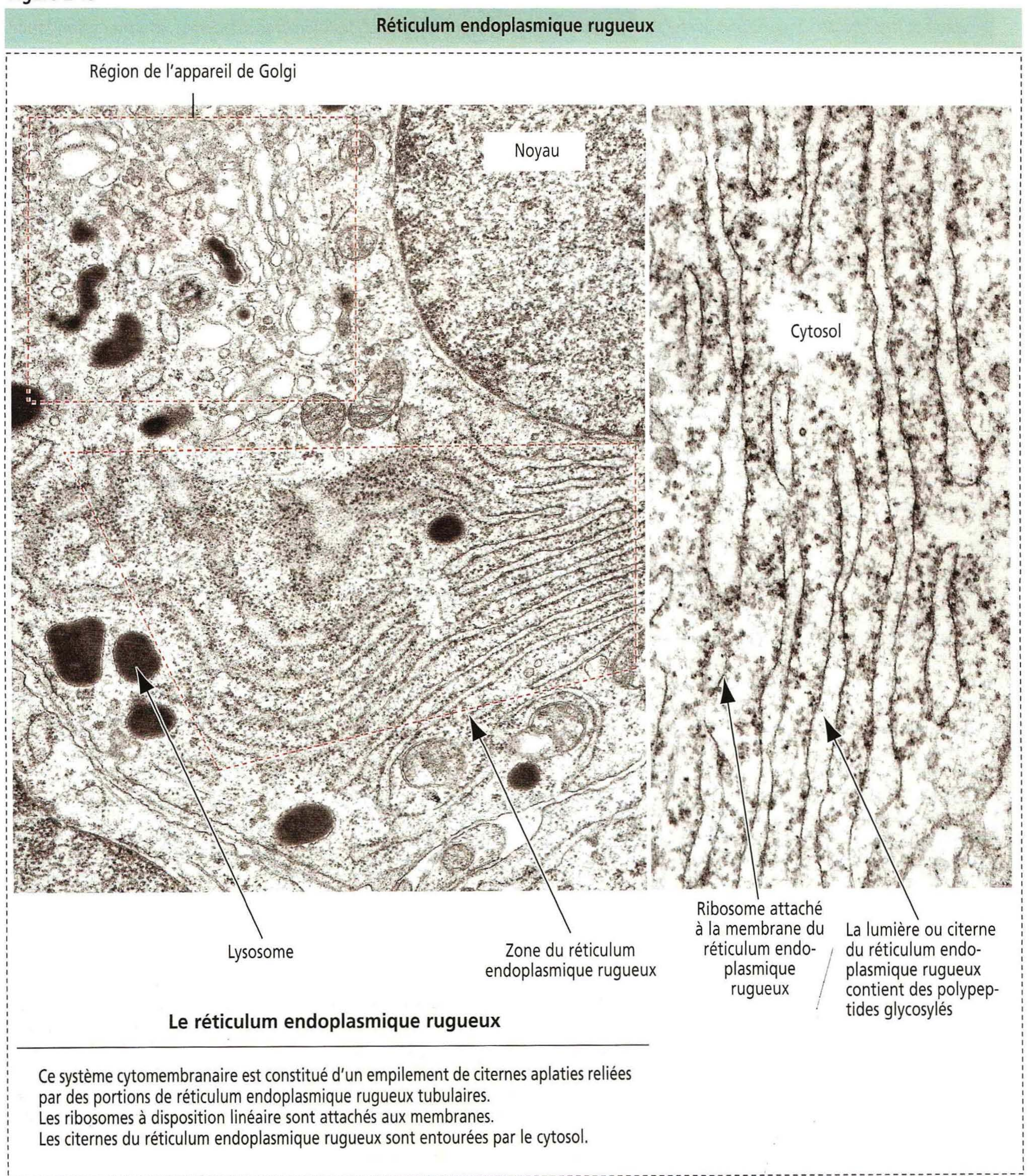
Le **réticulum endoplasmique lisse** ne contient pas de ribosomes et est habituellement situé près de dépôts de glycogène et de lipides intracytoplasmiques. Le réticulum endoplasmique lisse joue un rôle important dans les **réactions de détoxication** nécessaires à la transformation de substances nocives liposolubles ou insolubles dans l'eau en composés hydrosolubles plus adaptés à une élimination rénale.

Le réticulum endoplasmique rugueux et la synthèse et le tri des protéines

Le rôle du réticulum endoplasmique dans la synthèse et le tri des protéines fut mis en évidence en incubant des cellules acineuses pancréatiques dans un milieu contenant des acides aminés radiomarqués et en repérant les protéines radioactives par autoradiographie. Au cours du processus de sécrétion, les protéines sécrétées traversent différents compartiments : le réticulum endoplasmique rugueux, l'appareil de Golgi, puis les vésicules sécrétoires et enfin l'espace extracellulaire ou lumière (Figure 2-14).

Figure 2-13

Réticulum endoplasmique rugueux



Le réticulum endoplasmique rugueux

Ce système cytomembranaire est constitué d'un empilement de citernes aplaties reliées par des portions de réticulum endoplasmique rugueux tubulaires.
Les ribosomes à disposition linéaire sont attachés aux membranes.
Les citernes du réticulum endoplasmique rugueux sont entourées par le cytosol.

La membrane plasmique et les protéines lysosomales suivent également la séquence du réticulum endoplasmique à l'appareil de Golgi mais restent à l'intérieur de la cellule.

Les protéines destinées au noyau, aux mitochondries ou aux peroxysomes sont synthétisées sur des ribosomes libres puis libérées dans le cytoplasme. En revanche, les protéines de sécrétion ou destinées au réticulum endoplasmique, à l'appareil de Golgi, aux lysosomes ou à la membrane plasmique sont synthétisées par des ribosomes attachés aux membranes puis transférées vers le réticulum endoplasmique rugueux tandis que la synthèse protéique progresse.

Figure 2-14

Synthèse, transport et sécrétion des protéines par des cellules pancréatiques exocrines

4 3 2 1
Lumière de l'acinus
Granules de zymogène

Acinus pancréatique (microscopie optique)

Les cellules acineuses pancréatiques sécrètent des protéines néosynthétisées dans le tube digestif.

Lorsque l'on marqua les cellules par des acides aminés radioactifs pour repérer le trajet des protéines sécrétées, on observa grâce à l'autoradiographie qu'après un délai de 3 minutes, les protéines néosynthétisées se localisaient dans le réticulum endoplasmique rugueux 1.

En poursuivant l'incubation avec des acides aminés non radioactifs (chasse), on trouvait les protéines dans l'appareil de Golgi 2, puis dans des vésicules sécrétoires sous forme de granules de zymogène 3, enfin près de la membrane plasmique et de l'espace extracellulaire 4.

1 2 3 3 4
Lumière du réticulum endoplasmique
Ribosomes attachés au réticulum endoplasmique
Granules de zymogène à l'intérieur de vésicules sécrétoires
Lumière de l'acinus

Cellules acineuses pancréatiques (microscopie électronique)

Les ribosomes s'attachent au réticulum endoplasmique sous la direction d'une séquence d'acides aminés de la chaîne polypeptidique en cours de synthèse. Les ribosomes qui synthétisent les protéines destinées à la sécrétion sont dirigés vers le réticulum endoplasmique par une séquence signal située à l'extrémité en croissance de la chaîne polypeptidique. Le mécanisme par lequel les protéines sécrétoires sont dirigées vers le réticulum endoplasmique repose sur l'**hypothèse du peptide-signal** émise par David Sabatini et Günter Blobel en 1971 (Figure 2-15).

L'appareil de Golgi et les voies de triage des protéines

L'appareil de Golgi est un organite intracellulaire particulièrement développé dans les cellules sécrétoires. Sa principale fonction est d'**ajouter des oligosaccharides aux protéines et aux lipides**.

(*N.D.T.* : L'appareil de Golgi, constitué d'un empilement de saccules, de tubules et de vésicules, possède une face située près du réticulum endoplasmique, appelée **face cis**). Du côté opposé, on trouve une **face trans** ou **face de sortie**, appelée **réseau trans-golgien**, donnant naissance à des vésicules qui quittent l'empilement sacculaire pour des destinations variées. Un **compartiment intermédiaire** de saccules sépare les compartiments **cis** et **trans** (Figure 2-16 et 2-17).

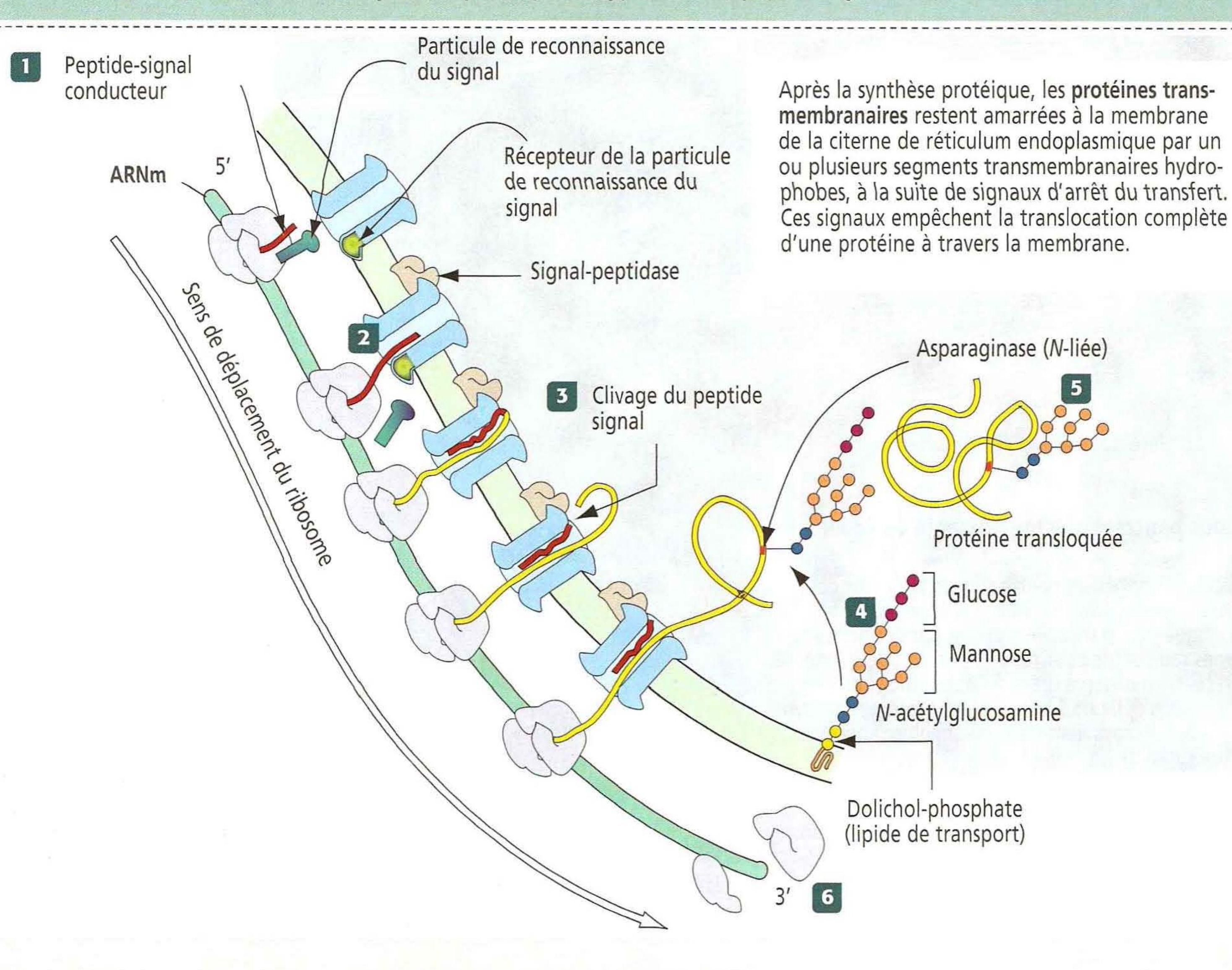
Les différences fonctionnelles entre les compartiments cis, médian et trans de l'appareil de Golgi se caractérisent par la présence de **glycosyltransférases** spécifiques dans chacun des trois compartiments. Les glycosyltransférases sont des enzymes qui transfèrent des sucres vers les portions terminales des chaînes oligosaccharidiques des glycoprotéines et des glycolipides.

Les glycosyltransférases peuvent être mises en évidence par des **réactions cytochimiques**, en apportant le substrat d'une enzyme qui donne naissance à un produit visible après activité de cette enzyme, ou par **immunocytochimie**, en utilisant des anticorps spécifiques.

Le cheminement de la glycosylation peut être dessiné par **autoradiographie en microscopie électronique** à l'aide de [^{3}H]**fucose**, hydrate de carbone présent uniquement dans la portion terminale de la chaîne d'oligosaccharide.

Figure 2-15

Synthèse protéique : l'hypothèse du peptide-signal



1 La synthèse d'une protéine est initiée par un **peptide signal conducteur.** Une **particule de reconnaissance du signal (SRP,** *signal recognition particle*) se fixe sur le ribosome et bloque l'élongation de la protéine. Le complexe est amarré à la face cytoplasmique de la citerne de réticulum endoplasmique où la SRP se fixe sur **son récepteur.** Après fixation, la SRP se détache du complexe.

2 La protéine ré-initie son élongation et le peptide-signal traverse la double couche lipidique vers la lumière du RER.

3 La **signal-peptidase** détache le peptide-signal et l'élongation de la protéine se poursuit.

4 Une chaîne sucrée liée au **dolichol-phosphate (lipide de transport)** est attachée à un résidu asparagine (*N*-glycosylation).

5 La protéine synthétisée est libérée. Le **glucose** et un **mannose** se détachent de l'oligosaccharide.

6 Les sous-unités du ribosome se séparent à l'extrémité 3′ de l'ARNm.

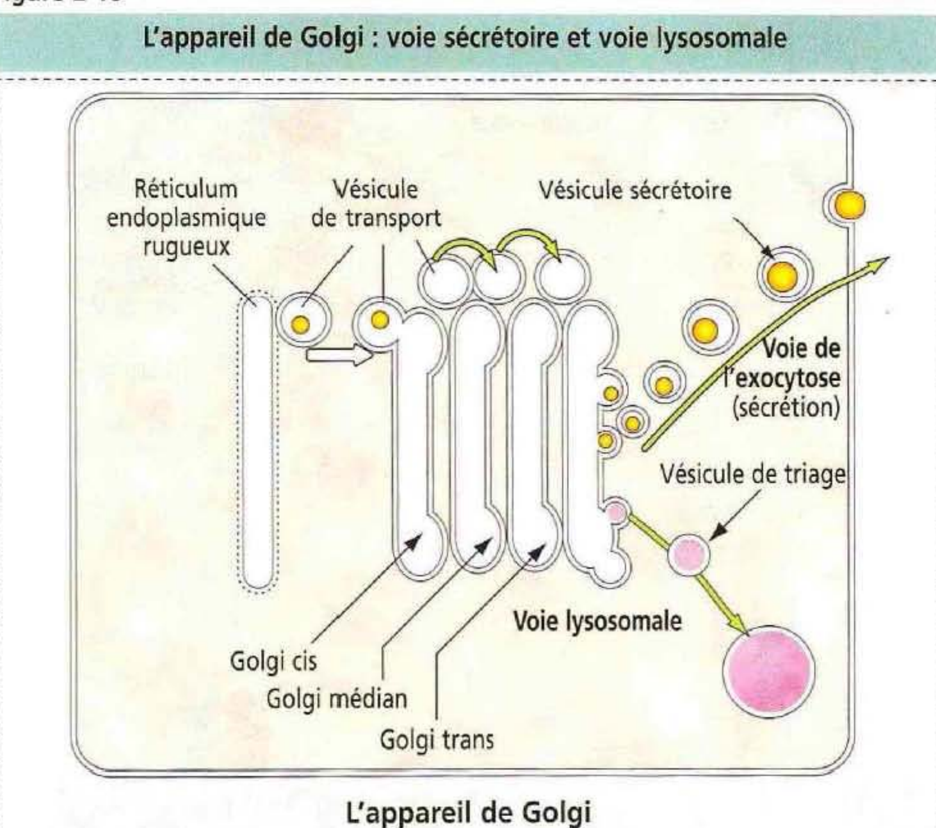
Les protéines sécrétoires peuvent être libérées par la cellule (**exocytose**) selon deux mécanismes :

1. **Exocytose continue.**
2. **Exocytose sélective des granules sécrétoires stockés.**

L'exocytose continue ne requiert pas de signal déclenchant (par exemple, la sécrétion d'immunoglobulines par les plasmocytes). Ce mécanisme est appelé **sécrétion continue constitutive.** Dans le second mécanisme, l'exocytose sélective, les produits cellulaires sont libérés sous le contrôle d'un signal chimique ou électrique (par exemple, la sécré-

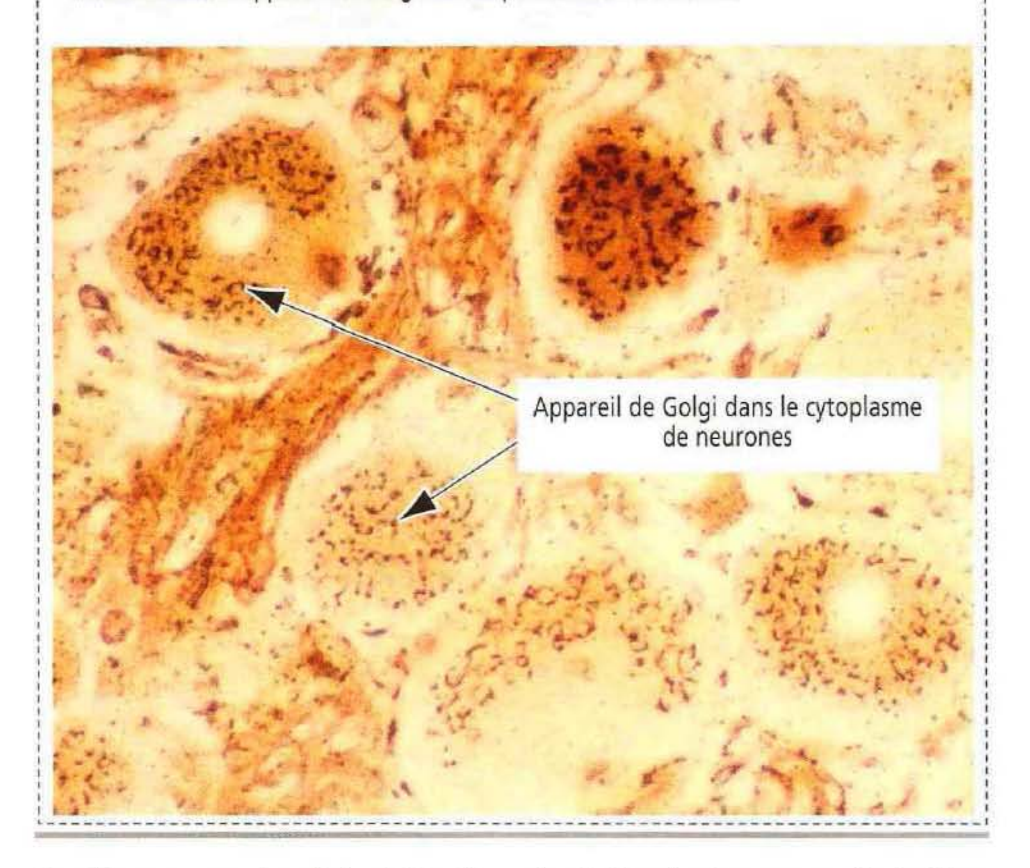
Figure 2-16

L'appareil de Golgi : voie sécrétoire et voie lysosomale



L'appareil de Golgi

Décrite pour la première fois en 1898 par Camillo Golgi (1843-1926) dans des neurones imprégnés de sels d'osmium, cette structure est constituée d'empilements ordonnés de citernes discoïdes aplaties et de vésicules associées.
Les citernes situées près du réticulum endoplasmique forment la **face cis** tandis que celles situées près du domaine apical de la cellule constituent la **face trans**. C'est dans la **région médiane** que se déroule la glycosylation de la plupart des protéines. Les membranes de l'appareil de Golgi sont dépourvues de ribosomes.

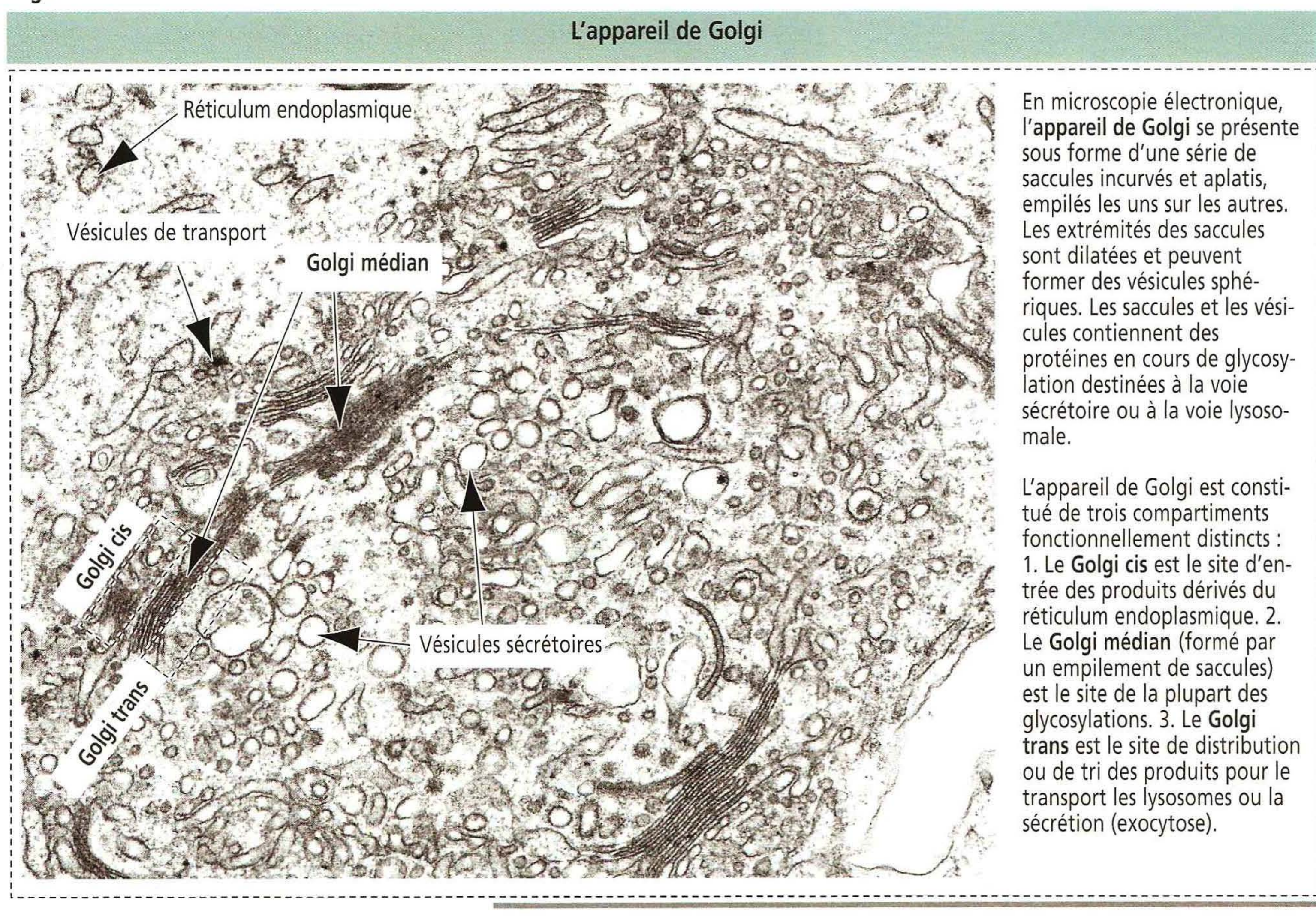


tion d'hormones par les cellules de l'antéhypophyse). Ce mécanisme est appelé **sécrétion discontinue contrôlée.**

Tous les produits cellulaires ne sont pas libérés par exocytose. Certains produits restent à l'intérieur de la cellule après avoir été « triées » au niveau de l'appareil de Golgi.

Figure 2-17

L'appareil de Golgi



En microscopie électronique, l'**appareil de Golgi** se présente sous forme d'une série de saccules incurvés et aplatis, empilés les uns sur les autres. Les extrémités des saccules sont dilatées et peuvent former des vésicules sphériques. Les saccules et les vésicules contiennent des protéines en cours de glycosylation destinées à la voie sécrétoire ou à la voie lysosomale.

L'appareil de Golgi est constitué de trois compartiments fonctionnellement distincts : 1. Le **Golgi cis** est le site d'entrée des produits dérivés du réticulum endoplasmique. 2. Le **Golgi médian** (formé par un empilement de saccules) est le site de la plupart des glycosylations. 3. Le **Golgi trans** est le site de distribution ou de tri des produits pour le transport les lysosomes ou la sécrétion (exocytose).

Les **hydrolases lysosomales** sont synthétisées dans le réticulum endoplasmique rugueux, transportées vers le Golgi cis et enfin orientées vers les **lysosomes.** Ce mécanisme de sélection implique deux étapes importantes (Figure 2-18) :

Figure 2-18

L'appareil de Golgi : voies de triage lysosomales

1 Synthèse des enzymes lysosomales

2 Phosphorylation des enzymes lysosomales (mannose-6-phosphate, M6P)

3 Vésicules de transport inter-golgiennes

4 Fixation des enzymes lysosomales sur le récepteur du M6P

5 Vésicule de transport recouverte de clathrine

6 Perte du manteau de clathrine. Le récepteur du M6P est recyclé vers l'appareil de Golgi et les enzymes lysosomales sont stockées dans un lysosome primaire.

Réticulum endoplasmique rugueux

Golgi cis

Golgi médian

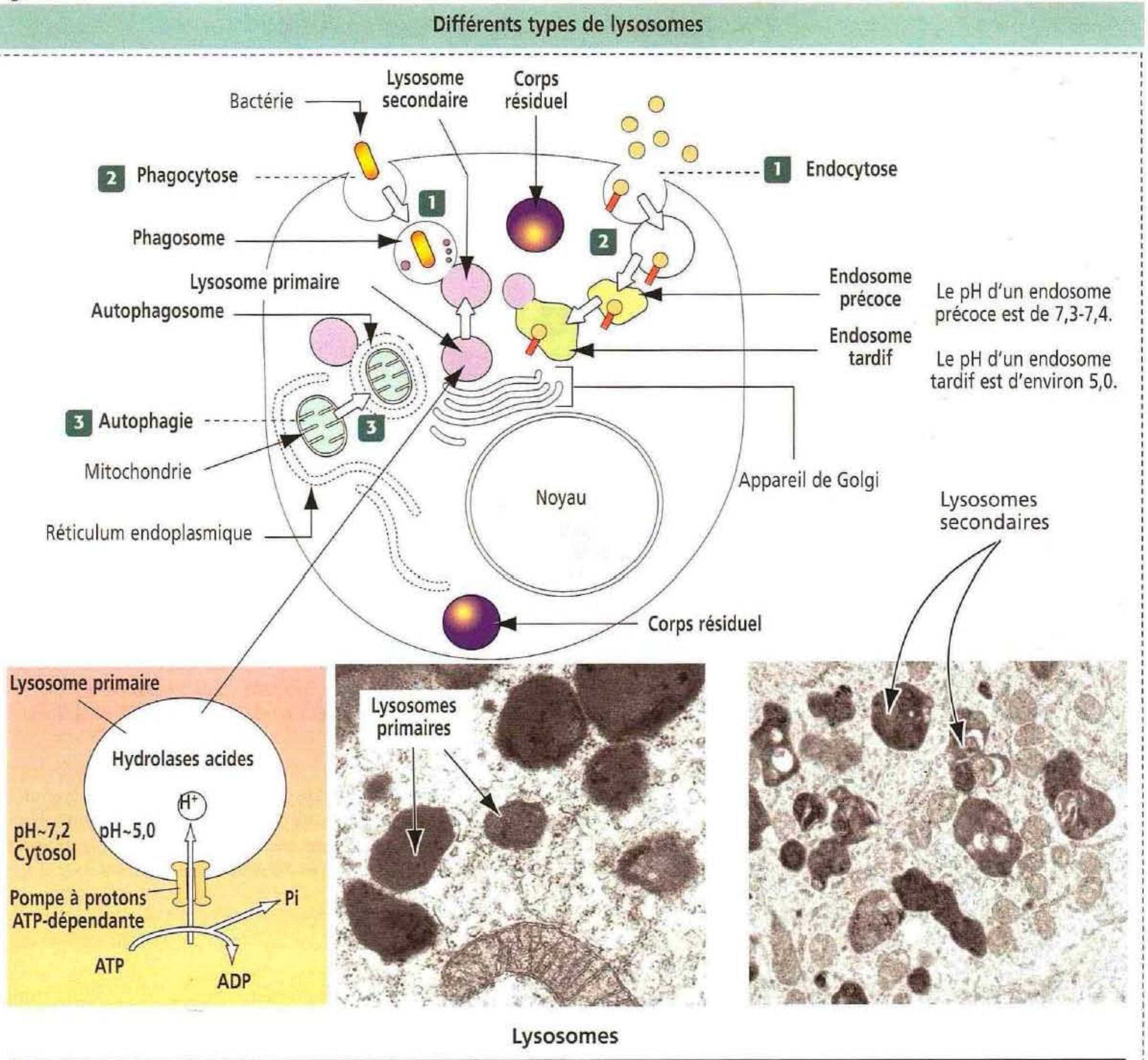
Golgi trans

récepteur du M6P

Lysosome primaire

Figure 2-19

Différents types de lysosomes



Lysosomes

Les **lysosomes** sont des organites qui contiennent près de 40 types d'enzymes hydrolytiques actives dans un environnement acide (~ pH 5,0). Leur rôle est de dégrader des protéines, des acides nucléiques, des oligosaccharides et des phospholipides.

La membrane qui les limite a trois caractéristiques :

1. Elle sépare les enzymes hydrolytiques du cytosol.
2. Elle héberge des protéines de transport (**glycoprotéines lysosomales A et B**) qui transloquent des produits dégradés du lysosome vers le cytosol (acides aminés, sucres et nucléotides).
3. Elle contient une **pompe à protons ATP-dépendante** qui maintient l'acidité du milieu intralysosomal.

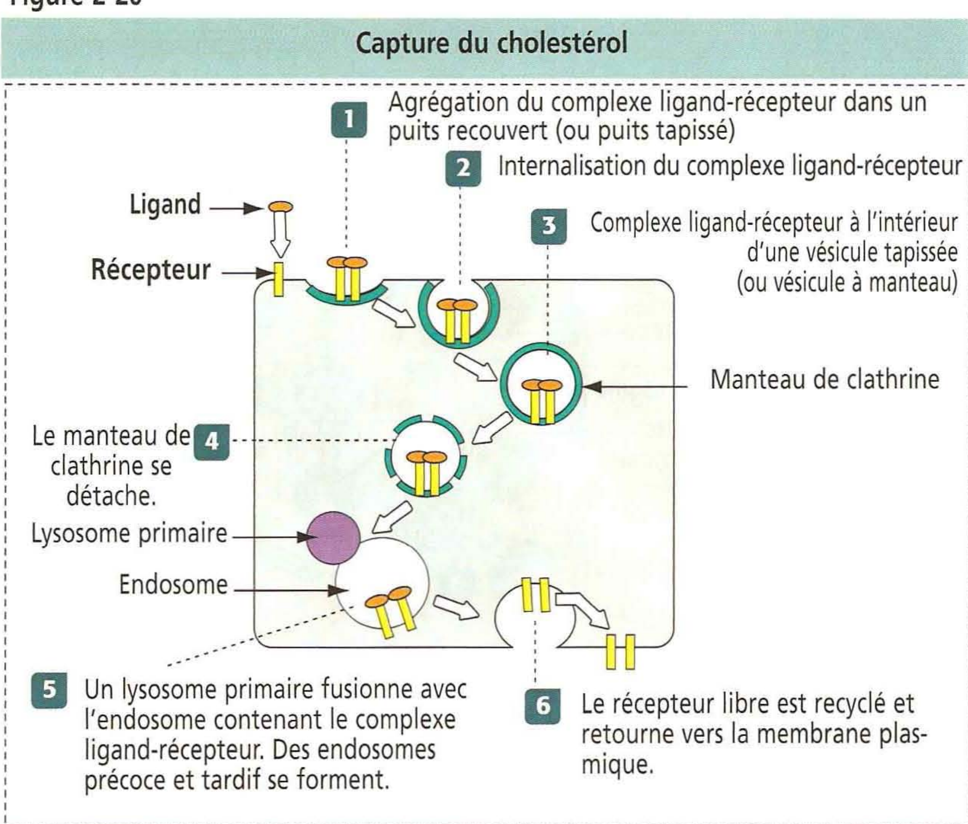
Il existe **trois voies principales de dégradation intracellulaire de substances. Les particules extracellulaires** peuvent être captées par **phagocytose** ou **endocytose. Les composants intracellulaires vieillis sont dégradés par autophagie.**

1 Endocytose : Le matériel absorbé par endocytose est pris en charge par un endosome précoce puis par un endosome tardif. La membrane d'un endosome tardif contient la pompe à proton, contrairement à l'endosome précoce. Un lysosome primaire fusionne avec l'endosome tardif pour déclencher son action catalytique. L'endocytose est caractéristique de l'endocytose induite par un récepteur des hormones polypeptidiques et des facteurs de croissance.

2 Phagocytose : Le matériel phagocyté est enfermé dans un phagosome qui fusionne ensuite avec un lysosome. On observe de nombreux phagosomes dans les macrophages.

3 Autophagie : L'autophagie commence au niveau du réticulum endoplasmique qui englobe un composant cellulaire vieilli pour former un autophagosome ; dans un deuxième temps, l'autophagosome fusionne avec un lysosome et son contenu est digéré. L'autophagie joue un rôle significatif dans le remodelage des tissus au cours de la différenciation. Un **corps résiduel** est une structure contenant du matériel partiellement digéré.

Figure 2-20



1. L'insertion de **mannose-6-phosphate** (M6P) dans les oligosaccharides attachés aux glycoprotéines destinées aux lysosomes.

2. La présence d'une **protéine transmembranaire récepteur du M6P** dans la vésicule de transport.

Par ce mécanisme, les enzymes lysosomales contenant du M6P sont séparées des autres glycoprotéines dans des vésicules exprimant le récepteur du M6P. Après avoir été transportées par une vésicule de transport recouverte de clathrine, les enzymes lysosomales se dissocient du M6P et s'entourent d'une membrane pour former un **lysosome primaire**. Les membranes contenant du récepteur du M6P libre retournent vers l'appareil de Golgi pour y être **recyclées**.

Lysosomes

Il existe deux types de lysosomes : les **lysosomes primaires** (Figure 2-19), définis comme le site de stockage primaire des hydrolases lysosomales, et les **lysosomes secondaires**, considérés comme des lysosomes impliqués dans un processus catalytique.

La membrane plasmique peut internaliser des particules et des fluides extracellulaires grâce à des vésicules résultant de l'invagination de la membrane par un processus appelé **endocytose**. Le processus inverse, appelé **exocytose**, correspond au transport vers le milieu extérieur de produits transformés ou synthétisés par la cellule.

L'endocytose fait intervenir deux principaux types de vésicules :

1. Des **vésicules de phagocytose indépendantes de la clathrine**, utilisées pour l'internalisation de particules (par exemples, des virus ou des bactéries).

2. Des **vésicules recouvertes de clathrine**, pour absorber de petites macromolécules.

L'internalisation de fluides, appelée **pinocytose**, fait intervenir des vésicules appelées **cavéoles** recouvertes d'une protéine appelée **cavéoline**.

L'endocytose a deux rôles importants :

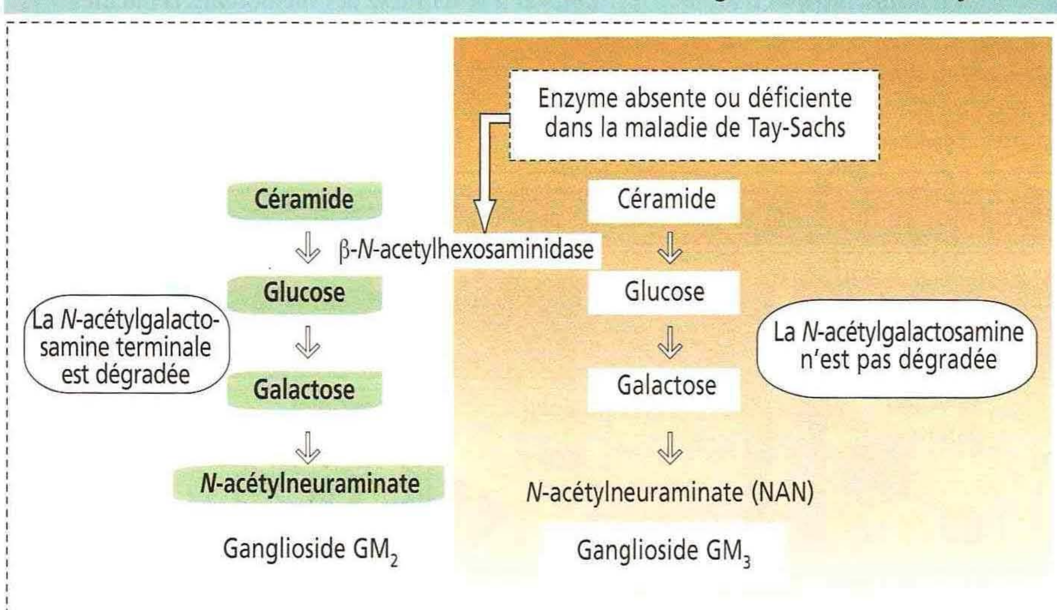
1. **Faire rentrer du matériel dans la cellule.**
2. **Recycler la membrane plasmique.**

Endocytose médiée par un récepteur : la capture du cholestérol

L'internalisation d'un **ligand** (comme le LDL (*low-density lipoprotein*)-cholestérol, la transferrine, les hormones polypeptidiques ou les facteurs de croissance) par une cellule

Figure 2-21

Maladies de surcharge : la maladie de Tay-Sachs



Les gangliosides sont des sphingolipides riches en hydrates de carbone présents en grande quantité dans le système nerveux. Les gangliosides sont dégradés à l'intérieur des lysosomes par perte de leurs sucres terminaux. Dans la **maladie de Tay-Sachs,** le cerveau contient beaucoup de ganglioside M_2 (GM_2) car la dégradation de la *N*-acétylgalactosamine terminale est lente ou ne se fait pas. L'**enzyme lysosomale manquante est la β-*N*-acétylhexosaminidase.**
Les neurones contiennent des lipides à l'intérieur des lysosomes. Les premiers symptômes sont un retard psychomoteur et une faiblesse musculaire. Une démence, une cécité et habituellement la mort surviennent dans les trois premières années. Une amniocentèse pratiquée pendant le développement fœtal pour tester l'activité de la β-*N*-acétylhexosaminidase permet de diagnostiquer cette maladie héréditaire autosomique récessive.

Maladies de surcharge

Les hydrolases contenues dans les lysosomes sont impliquées dans le catabolisme des sphingolipides, des glycoprotéines et des mucopolysaccharides en produits solubles. Ces complexes moléculaires peuvent dériver du turn-over des organites intracellulaires ou pénétrer dans la cellule par phagocytose.

De nombreuses maladies génétiques par déficit d'enzymes lysosomales se traduisent par une accumulation progressive de produits insolubles partiellement dégradés à l'intérieur de la cellule. Ce processus aboutit au tableau clinique des **maladies de surcharge** (*N.D.T.* : ou thésaurismoses).

Il existe une grande variété de maladies en fonction du produit insoluble accumulé principal et du substrat de l'enzyme déficiente.
Le **défaut de catabolisme des sphingolipides** est la cause de :
1. La **maladie de Gaucher,** caractérisée par un déficit d'activité d'une **glucocérébrosidase,** se traduisant par l'accumulation de glucocérébrosides dans la rate et le système nerveux central.
2. La **maladie de Niemann-Pick**, définie par une **sphingomyélinase** déficiente, à l'origine d'une accumulation de sphingomyéline et de cholestérol dans la rate et le système nerveux central.
3. La **maladie de Tay-Sachs**, caractérisée par un déficit en **hexosaminidase,** aboutissant à l'accumulation de gangliosides dans le système nerveux central.

Le **diagnostic** de ces trois maladies de surcharge repose sur la mesure de l'activité enzymatique des leucocytes et de cultures de fibroblastes des patients.

requiert la présence d'un **récepteur membranaire** spécifique (Figure 2-20).

Le **complexe récepteur-ligand** est internalisé selon un processus appelé **endocytose médiée par un récepteur.** Ce processus implique l'accumulation d'une protéine, la **clathrine**, sur la face cytoplasmique de la membrane plasmique qui forme un cratère appelé **puits recouvert** ou **puits tapissé**. Le rôle de la clathrine est de concentrer les complexes récepteur-ligand dans une zone restreinte de la membrane plasmique. Les récepteurs unis à leurs ligands se déplacent par diffusion latérale dans le plan de la bicouche lipidique. Le puits recouvert s'invagine pour former une **vésicule tapissée** ou **vésicule à manteau** qui se détache de la membrane plasmique pour transporter le complexe récepteur-ligand vers une voie de transport intracellulaire spécifique, représentée habituellement par un endosome.

Le LDL transporte environ 75 % du cholestérol et circule dans le sang pendant 2 à 3 jours. Près de 70 % du LDL est extrait du sang par des cellules contenant des récepteurs du LDL ; le reste est éliminé du sang par une voie d'épuration dont le mécanisme est indépendant des récepteurs.

Après internalisation, le manteau de clathrine de la vésicule tapissée est éliminé et la vésicule « nue » fusionne avec une vésicule de plus grande taille, l'endosome, dont le pH interne est bas. Dans cet environnement acide, le LDL se détache du récepteur avant d'être relargué dans un **lysosome primaire** qui se transforme en **lysosome secondaire**.

Le récepteur du LDL est recyclé vers la membrane plasmique, la particule de LDL est dégradée par les enzymes lysosomales et le cholestérol libre est libéré dans le cytosol. **Le cholestérol est nécessaire à la synthèse des hormones stéroïdes**, à la **production d'acides biliaires** dans les hépatocytes et à la **synthèse des membranes cellulaires.**

Figure 2-22

Transport vésiculaire : clathrine et protéines de manteau (COP I et COP II)

Vésicule recouverte de clathrine

Réticulum endoplasmique rugueux
Sélection
Clathrine
Endocytose
Clathrine
Golgi cis
Golgi médian
Golgi trans

Enzyme lysosomale
Mannose-6-phosphate
Récepteur du mannose-6-phosphate
Adaptine

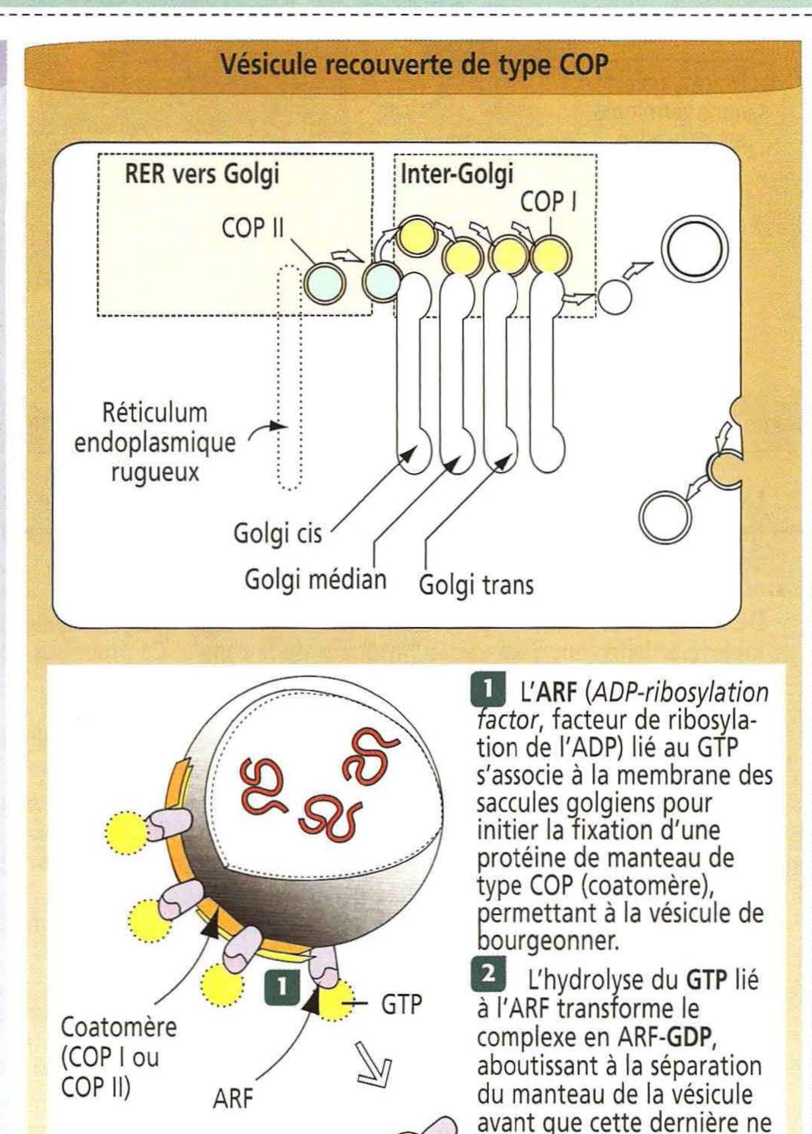
La **clathrine** s'accumule sur la face cytosolique de la membrane plasmique sous forme d'un treillage ressemblant à un filet. L'**adaptine** contrôle la fixation de la clathrine sur la membrane vésiculaire.

La clathrine est constituée de trois chaînes protéiques.

Le **transport vésiculaire** comprend :
1. La formation d'une vésicule par bourgeonnement de la membrane.
2. L'accumulation d'une protéine recouvrante sur la face cytosolique des vésicules de transport.

Il existe **deux types de vésicules recouvertes** :
1. Les **vésicules recouvertes de clathrine**, comprenant les **vésicules d'endocytose** et les **vésicules sélectionnées à partir du Golgi trans pour devenir des lysosomes.**
2. Les **vésicules recouvertes de protéines de manteau** (COP pour *coat protein*), correspondant aux vésicules se déplaçant entre les saccules golgiens (**vésicules de type COP I**) ou entre le réticulum endoplasmique rugueux et l'appareil de Golgi (**vésicules de type COP II**).

Vésicule recouverte de type COP



L'accumulation des protéines de manteau est régulée par deux mécanismes distincts :

1 La fixation de clathrine sur une vésicule est contrôlée par les **adaptines.**

2 La fixation de protéines de type COP sur une vésicule est contrôlée par l'**ARF lié au GTP**. Lorsque l'ARF est **lié au GDP**, il n'y a pas de fixation. L'ARF fait partie de la **famille des protéines Ras** (ayant un rôle d'oncogènes ; voir la voie de la MAP-kinase dans le Chapitre 3).

Des protéines proches des protéines Ras (appelée **protéines Rab**) sont également impliquées dans le transport vésiculaire.

Application clinique : hypercholestérolémie familiale : maladies de surcharge

Chez l'Homme, l'**hypercholestérolémie familiale** se caractérise par une élévation du LDL-cholestérol, le LDL étant la protéine de transport du cholestérol majoritaire du plasma. L'anomalie primaire est une **mutation du gène codant pour le récepteur du LDL** nécessaire à l'internalisation du cholestérol alimentaire par la plupart des cellules. Des taux élevés de LDL-cholestérol dans le plasma entraînent la formation de **plaques d'athérosclérose** dans les vaisseaux coronariens, cause habituelle d'**infarctus du myocarde**.

Les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale ont trois types de récepteurs défectueux :

1. Des récepteurs du LDL incapables de fixer le LDL-cholestérol.
2. Des récepteurs du LDL qui fixent le LDL-cholestérol mais avec une capacité réduite.
3. Des récepteurs du LDL qui fixent le LDL-cholestérol normalement mais qui sont incapables de l'internaliser.

Les **troubles** ou **maladies du stockage lysosomal** (ou **maladies de surcharge**) sont provoquées par l'accumulation progressive de composants des membranes cellulaires à l'intérieur des cellules du fait d'un déficit héréditaire en enzymes nécessaires à leur catabolisme. La **maladie de Tay-Sachs** en constitue un exemple (Figure 2-21).

Transport vésiculaire

Un mécanisme continu de **bourgeonnement** et de **fusion** des **vésicules de transport** fait avancer les produits depuis le réticulum endoplasmique rugueux vers l'appareil de Golgi, d'un saccule membranaire golgien à l'autre, et de l'appareil de Golgi vers d'autres constituants du système des cytomembranes. Nous avons vu qu'une voie de transport vésiculaire permet l'internalisation du cholestérol par un mécanisme d'endocytose médiée par

Figure 2-23

Fusion vésiculaire : reconnaissance d'une membrane cible et fusion

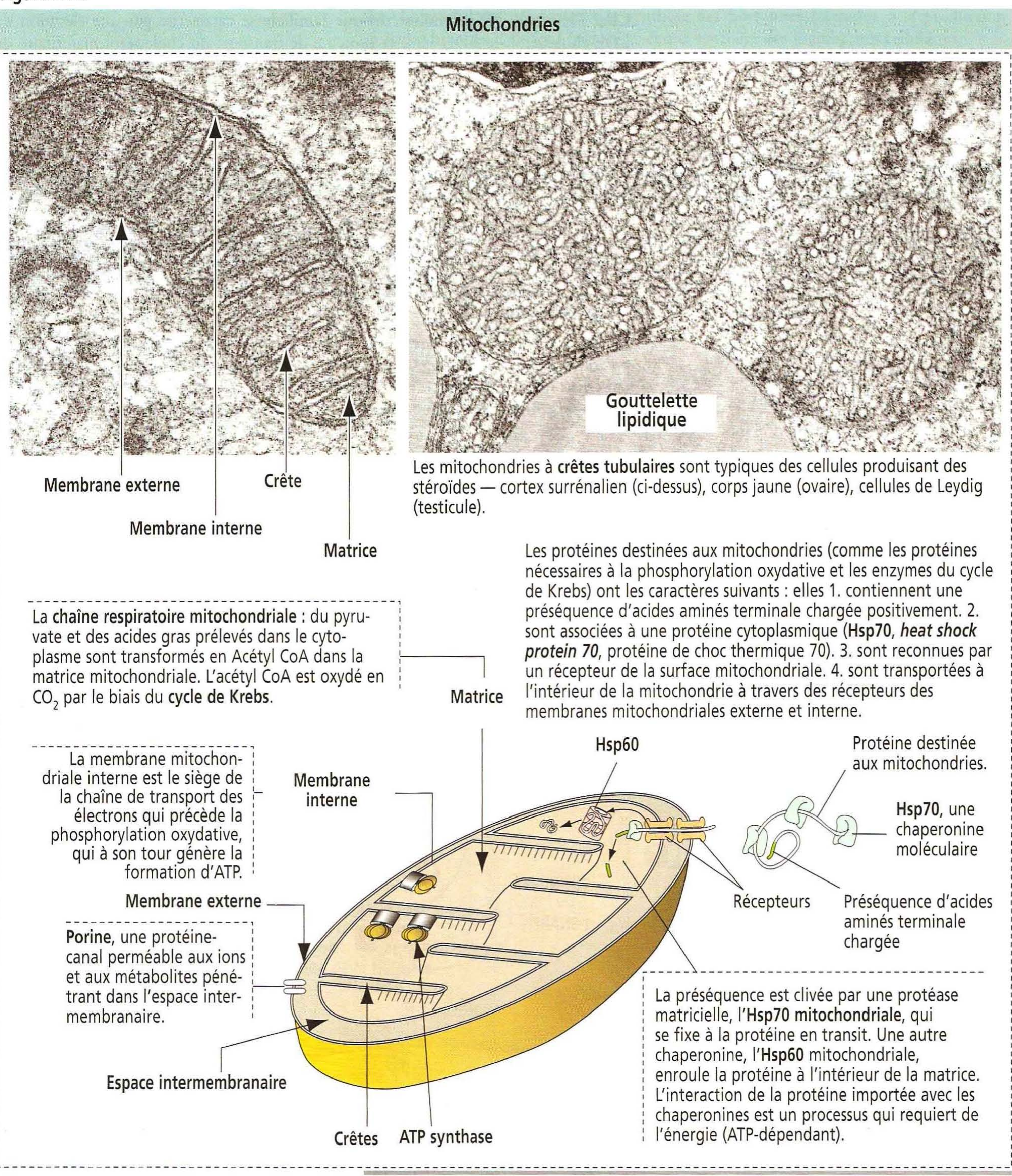
Reconnaissance
Vésicule de transport
Fusion
v-SNARE
t-SNARE
1
t-SNARE
2
t-SNARE
NSF
SNAP
Membrane cible

La fusion vésiculaire s'effectue en deux étapes :

1. La **reconnaissance** de la membrane cible adéquate par un récepteur de la **vésicule (v-SNARE)** et un récepteur de la **membrane cible (t-SNARE)**.

2. La **fusion** des membranes de la vésicule et de la cible. La fusion fait intervenir deux protéines : (1) le **NSF** (pour ***N-ethylmaleimide-s**ensitive **f**actor*) ; (2) les **SNAPs** (pour *soluble **NSF attachement p**roteins*). Le NSF et le SNAP sont recrutés par les **SNAREs** (pour ***SNAP re**ceptors*) pour provoquer la fusion des membranes de la vésicule et de la cible.

Figure 2-24



un récepteur, faisant intervenir un bourgeonnement interne de puits et de vésicules recouverts de clathrine.

Le mécanisme du transport vésiculaire fait intervenir deux types de vésicules à manteau (Figure 2-22) :

1. Des **vésicules recouvertes de clathrine**, transportant des produits de l'appareil de Golgi aux lysosomes, et des vésicules d'endocytose transportant des produits venus de l'extérieur de la cellule vers les lysosomes (par exemple, le cholestérol).

2. Des **vésicules à manteau de type** COP (pour *coat protein*), transportant des produits entre les saccules golgiens (**vésicules à manteau de type COP I**) et entre le réti-

culum endoplasmique et l'appareil de Golgi (**vésicules à manteau de type COP II**).

Les **adaptines** contrôlent la fixation de clathrine sur la membrane vésiculaire et sélectionnent les molécules spécifiques qui seront piégées dans une vésicule. Par exemple, une adaptine se fixe à la face cytosolique du récepteur du M6P pour guider les enzymes lysosomales vers des vésicules recouvertes de clathrine pour la voie lysosomale.

Une protéine liée au guanosine triphosphate (GTP) appelée **ARF** (pour *adenosine diphosphate [ADP]- ribosylation factor*) est nécessaire à la réunion de molécules de type COP I et COP II pour former un manteau de nature protéique appelé **coatomère**, sur la face cytosolique d'une vésicule de transport. Lorsque le GTP est transformé par hydrolyse en guanosine diphophate (GDP), le coatomère se dissocie de la vésicule juste avant que cette dernière ne fusionne avec une membrane cible. L'ARF se rapproche des **protéines Ras**, groupe d'oncogènes protéiques également régulés par la fixation alternée de GTP et de GDP (voir la voie de la MAP kinase dans le Chapitre 3).

Fusion d'une vésicule avec une membrane cible

La fusion d'une vésicule de transport avec une membrane cible (Figure 2-23) se fait en deux étapes :

1. **Reconnaissance de la membrane-cible spécifique** (par exemple, une vésicule transportant des enzymes lysosomales fusionne avec la membrane d'un lysosome).
2. **Fusion de la vésicule et de la membrane-cible** pour libérer le produit transporté. La fusion de la vésicule est contrôlée par l'interaction de deux types de protéines cytosoliques : le **NSF** (pour *N-ethylmaleimide-sensitive-factor*) et les **SNAPs** (pour *soluble NSF attachment proteins*).

Le NSF et les SNAPs se fixent sur des récepteurs membranaires spécifiques appelés SNARE (pour *SNAP receptors*). Les SNAREs sont présents au niveau des membranes de la vésicule (v-SNARE) et de la cible (t-SNARE, t pour *target*) et correspondent à des **protéines d'arrimage**. Une fois l'arrimage effectué, le complexe SNARE recrute le NSF et les SNAPs pour réaliser la fusion des membranes de la vésicule et de la cible.

Mitochondries

La mitochondrie (Gr. *mito*, filament ; *chondrion*, granule) est un organite hautement compartimenté. Elle est constituée de deux membranes externe et interne séparées par un espace intermembranaire (Figure 2-24). La membrane interne forme des replis déterminant des compartiments ou crêtes. Les crêtes se projettent dans la matrice mitochondriale.

La **membrane mitochondriale externe** contient de la **porine**, une protéine-canal membranaire permettant la libre diffusion d'ions et de métabolites dans l'espace intermembranaire.

Figure 2-25

ATP synthase

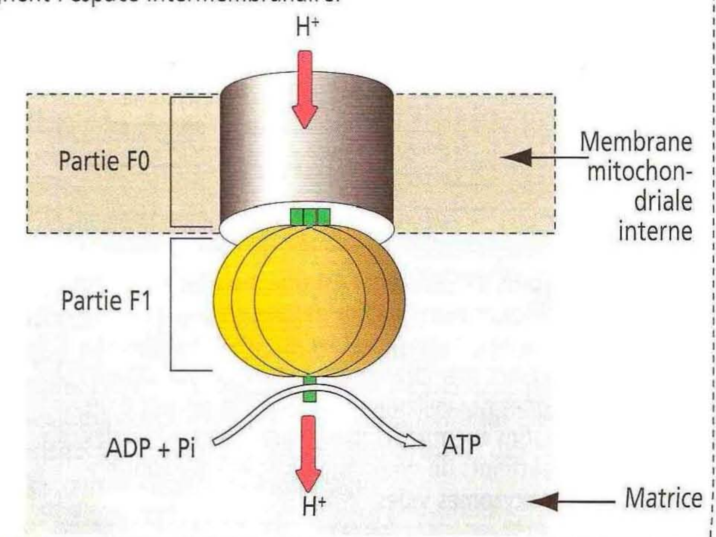
L'**ATP synthase** est un complexe enzymatique qui produit de l'ATP à partir d'ADP et de phosphate inorganique. Il est présent sur la membrane mitochondriale interne et les crêtes. La **partie F0** forme un canal par lequel les protons traversent la membrane. La **partie F1** utilise l'énergie libre fournie par le mouvement des ions H^+ de l'espace intermembranaire vers la matrice, pour catalyser la synthèse d'ATP. Un gradient électrochimique de protons s'établit lorsque les ions H^+ regagnent l'espace intermembranaire.

La **phosphorylation oxydative** est le processus par lequel l'oxydation enzymatique de métabolites cellulaires est convertie en ATP (énergie). Ce processus fait intervenir plusieurs acteurs :

1. Des électrons générés par des réactions biochimiques.

2. Un **système de transport d'électrons** lié à la membrane qui produit l'énergie nécessaire au mouvement des ions H^+ dans l'espace intermembranaire.

3. L'**ATP synthase** qui utilise le gradient d'ions H^+ pour générer de l'ATP pendant le déplacement des ions H^+ de l'espace intermembranaire vers la matrice mitochondriale.



La **membrane mitochondriale interne** contient de la **cardiolipine**, un phospholipide.

Les **crêtes** contiennent :

1. De l'**adénosine triphosphate (ATP) synthase.**
2. Des protéines de la **chaîne respiratoire de transfert d'électrons.**
3. Des **protéines de transport** qui régulent le flux de métabolites entre l'intérieur et l'extérieur de la matrice mitochondriale.

La **matrice** occupe l'espace situé entre la membrane mitochondriale interne et les crêtes. Dans la matrice, les enzymes métabolisent du **pyruvate**, des **acides aminés** et des **acides gras** pour produire de l'**acétyl coenzyme A** (**CoA**). L'acétyl CoA est oxydé dans le **cycle de l'acide citrique (de Krebs)** pour produire du **dioxyde de carbone** et du **nicotinamide adénine dinucléotide réduit** (NADH). Le NADH est oxydé pour produire des électrons permettant le déroulement de la chaîne respiratoire.

De très nombreuses copies d'ADN circulaire mitochondrial, d'ARN de transfert et de ribosomes sont présentes dans la matrice. Bien que la plupart des protéines mitochondriales soient codées par des gènes du noyau de la cellule, certaines le sont à partir de l'ADN mitochondrial et des mutations de cet ADN peuvent entraîner de graves anomalies. L'ADN mitochondrial code pour 13 polypeptides correspondant aux sous-unités des protéines impliquées dans la phosphorylation oxydative.

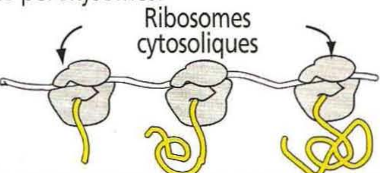
Les protéines enzymatiques transportées vers la matrice doivent traverser les membranes mitochondriales externe et interne. Des **signaux polypeptidiques cibles** et des **chaperonines** (**Hsp60** et **Hsp70**, ou molécules chaperonnes) permettent aux protéines de gagner la matrice (voir Figure 2-24).

L'ATP synthase (Figure 2-25) synthétise de l'ATP à partir d'ADP et de phosphate inorganique (Pi) pour transporter les protons H^+ contre leur gradient de concentration

Figure 2-26

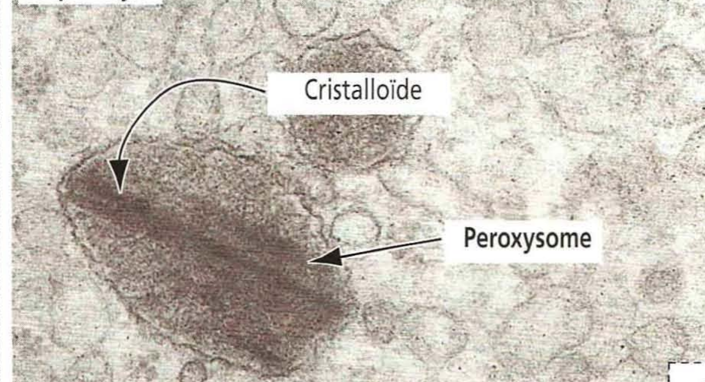
Le peroxysome

1 Les protéines destinées aux peroxysomes sont synthétisées par des ribosomes libres du cytosol puis transportées dans les peroxysomes. Des phospholipides et des protéines membranaires sont aussi importés du réticulum endoplasmiques vers les peroxysomes.



2 Les protéines destinées à l'intérieur du peroxysome sont caractérisées par des acides aminés signaux particuliers (principalement Ser-Lys-Leu à l'extrémité C-terminale). D'autres acides aminés signaux caractérisent les protéines destinées à la membrane du peroxysome. Les séquences d'acides aminés signaux ne sont pas coupées.

Monomère d'apo-catalase
Séquence signal de sélection peroxysomale
Récepteur de la séquence signal de sélection peroxysomale
Fe
Hème
3
Tétramère de catalase
Peroxysome



4 Le **syndrome de Zellweger** est une maladie létale due à un assemblage défectueux des peroxysomes par absence de transport des protéines enzymatiques (mais non des protéines membranaires) dans le peroxysome.

Les enzymes nouvellement synthétisées restent dans le cytosol et sont éventuellement dégradées. Les cellules des patients atteints du syndrome de Zellweger contiennent des **peroxysomes vides**.

3 La catalase, principale protéine du peroxysome, décompose H_2O_2 en H_2O.

La catalase est un tétramère de molécules d'apocatalase assemblées à l'intérieur du peroxysome.

L'hème est ajoutée à chaque monomère pour l'empêcher de repartir vers le cytosol à travers la membrane peroxysomale.

Les peroxysomes sont abondants dans le foie (hépatocytes).

(de l'espace intermembranaire vers la matrice). L'ATP synthase est associée aux crêtes et est constituée de trois composants principaux :

1. **F1**, directement impliqué dans la synthèse de l'ATP.
2. **F0**.
3. Une **tige** reliant les protéines F0 et F1. Le complexe **F0** constitue le canal de transport d'H^+ de l'ATP synthase.

Application clinique : patrimoine mitochondrial

Les mitochondries sont transmises par la mère (héritage maternel). Les hommes comme les femmes peuvent être atteints de maladies des mitochondries, mais les hommes ne transmettent jamais l'anomalie. **Les hommes ne transmettent pas de mitochondries lors de la fécondation.**

L'**épilepsie myoclonique à fibres rouges déchiquetées** (*myoclonic epilepsy with ragged red fibers*, **MERRF**) se caractérise par une faiblesse musculaire généralisée, la perte de la coordination (**ataxie**) et des crises très fréquentes. Les complications majeures sont l'insuffisance respiratoire et cardiaque car les muscles respiratoires et le myocarde sont atteints.

Les préparations histologiques de biopsies musculaires de sujets atteints de MERRF montrent un matériel périphérique coloré en rouge correspondant à des **agrégats de mitochondries anormales** donnant une apparence désordonnée aux fibres musculaires striées. **La MERRF est due à une mutation ponctuelle d'un gène de l'ADN mitochondrial codant pour un ARNt de la lysine.** Un ARNt anormal provoque un défaut de synthèse de deux complexes de la chaîne de phosphorylation oxydative (complexes I et IV). Par conséquent, les neurones et les cellules musculaires, fortement dépendants de la phosphorylation oxydative mitochondriale, sont les plus affectés.

Trois maladies mitochondriales transmises par la mère affectent les hommes plus sévèrement que les femmes :

1. Près de 85 % des sujets atteints de **neuropathie optique héréditaire de Leber** (*Leber's hereditary optic neuropathy, LHON*) sont des hommes. La maladie reste localisée à l'œil. Les individus souffrent d'une soudaine perte de la vision dans la seconde ou la troisième décade de la vie.
2. **Syndrome « moelle-pancréas » de Pearson** (anémie et myopathie mitochondriale observées chez l'enfant).
3. **Stérilité masculine.** Presque toute l'énergie nécessaire à la mobilité des spermatozoïdes provient des mitochondries.

Peroxysomes

Les peroxysomes sont des structures limitées par une membrane (Figure 2-26). Ils sont assemblés à partir de protéines synthétisées sur des ribosomes libres puis importées dans les peroxysomes. Les peroxysomes contiennent environ 50 enzymes différentes. La **catalase**, principale enzyme peroxysomale, décompose le peroxyde d'hydrogène en eau ou est utilisée pour oxyder d'autres composants organiques (acide urique, acides aminés et acides gras). L'oxydation des acides gras par les mitochondries et les peroxysomes fournit l'énergie métabolique.

Les peroxysomes participent à la biosynthèse des lipides. Par exemple, le cholestérol et le dolichol sont synthétisés à la fois dans les peroxysomes et le réticulum endoplasmique. Dans le foie, les peroxysomes sont impliqués dans la synthèse des **acides biliaires** (dérivés du cholestérol).

Les peroxysomes contiennent des enzymes participant à la synthèse des **plasmalogènes**, phospholipides dans lesquels une des chaînes hydrocarbonées est liée au glycérol par une liaison éther (au lieu d'une liaison ester). Les plasmalogènes sont des constituants membranaires du cœur et du cerveau.

Application clinique : syndrome de Zellweger

Le **syndrome de Zellweger** (voir Figure 2-26) est une maladie létale survenant avant l'âge de 10 ans. De multiples enzymes peroxysomales ne parviennent pas à être importées dans les peroxysomes. L'anomalie primaire est la mutation d'un gène codant pour le récepteur des protéines enzymatiques destinées aux peroxysomes qui ne reconnaît pas le signal Ser-Lys-Leu à l'extrémité C-terminale de ces protéines.

3. SIGNALISATION CELLULAIRE

Les cellules répondent à des signaux extracellulaires émis par d'autres cellules ou par elles-mêmes. Ce mécanisme, appelé **signalisation cellulaire** (*N.D.T.* : ou communication *cellulaire), permet une communication de cellule à cellule et est nécessaire à la régulation* et à l'intégration fonctionnelles d'organismes pluricellulaires. La discussion abordée dans ce chapitre apporte non seulement les bases permettant de comprendre le fonctionnement d'une cellule normale mais représente également une introduction à la compréhension des conséquences d'une signalisation cellulaire défectueuse en pathologie humaine.

Les **molécules de signalisation** (*N.D.T.* : ou molécules informatives) sont soit **sécrétées**, soit **exprimées à la surface d'une cellule**. Les molécules de signalisation peuvent se fixer sur des récepteurs de la surface d'une autre cellule ou de la cellule elle-même.

Différents types de molécules de signalisation transmettent l'information dans les organismes pluricellulaires et leurs mécanismes d'action sur leurs cellules cibles sont variés. Certaines molécules de signalisation peuvent agir à la surface de la cellule après fixation sur des récepteurs superficiels ; d'autres peuvent traverser la membrane plasmique et se fixer à des récepteurs intracellulaires du cytoplasme ou du noyau.

Lorsqu'une molécule de signalisation se fixe sur son récepteur, elle initie une cascade de réactions intracellulaires qui contrôlent des fonctions capitales telles que la **prolifération**, la **différenciation**, la **mobilité**, le **métabolisme** et le **maintien de l'intégrité de la cellule**. En raison de leur rôle majeur dans le contrôle de la croissance normale et de la différenciation cellulaires, les molécules de signalisation ont acquis un intérêt prépondérant dans la recherche en cancérologie.

Mécanismes de signalisation cellulaire

Il existe cinq principaux types de signalisation entre cellules (Figure 3-1) :

1. La **signalisation cellulaire endocrine** fait intervenir une molécule-signal, appelée **hormone**, sécrétée par une **cellule endocrine** et **transportée dans la circulation pour agir à distance sur des cellules-cibles**. Un exemple en est fourni par l'hormone stéroïde testostérone produite dans les testicules, qui stimule le développement et l'entretien de l'appareil reproducteur masculin.
2. La **signalisation cellulaire paracrine** repose sur une molécule-signal agissant **localement** pour réguler le maintien de l'intégrité d'une **cellule voisine**. Un exemple en est représenté par l'action des **neurotransmetteurs** produits par les cellules nerveuses et libérés au niveau d'une **synapse**. Lire aussi l'encadré.
3. La **signalisation cellulaire autocrine** est définie par des **cellules répondant à des molécules-signaux qu'elles produisent elles-mêmes**. La réponse des cellules du système immunitaire à des antigènes étrangers ou à des facteurs de croissance qui stimulent leurs propres prolifération et différenciation en est un exemple classique. Une signalisation autocrine anormale conduit à la croissance anarchique des cellules cancéreuses.
4. La **signalisation cellulaire par l'intermédiaire d'un neurotransmetteur** est une forme particulière de signalisation paracrine.
5. La **signalisation cellulaire neuroendocrine** est une forme particulière de signalisation endocrine.

Mécanismes d'action des molécules de signalisation cellulaire

Les molécules de signalisation cellulaire exercent leur action après fixation sur des récepteurs exprimés par leurs cellules-cibles. Les cellules-cibles, à leur tour, peuvent réguler la libération de l'hormone qui les a stimulées par un mécanisme de **feed-back (rétro-contrôle) négatif** ou **positif** (Figure 3-2).

Les récepteurs cellulaires peuvent être exprimés à la **surface** des cellules-cibles. Certains récepteurs sont des **protéines intracellulaires** du **cytosol** ou du **noyau** des cellules-cibles. Les récepteurs intracellulaires requièrent la **diffusion des molécules de signalisation à travers la membrane plasmique** (Figure 3-3).

Les **hormones stéroïdes** appartiennent à cette classe de molécules-signaux. Les hormones stéroïdes sont synthétisées à partir du **cholestérol** et incluent la **testostérone**, les **œstrogènes**, la **progestérone** et les **corticostéroïdes**.

La testostérone, les œstrogènes et la progestérone sont des stéroïdes sexuels, et sont produits par les gonades.

Signalisation cellulaire paracrine

Les **molécules de signalisation cellulaire paracrine** incluent quatre grandes familles de protéines : 1. La **famille du facteur de croissance des fibroblastes (FGF)**. 2. La **famille « *Hedgehog* »** (en français, littéralement : Hérisson). 3. La **famille « *wingless* »**, (**Wnt**) (en français, littéralement : « sans ailes »). 4. La **superfamille du facteur de transformation cellulaire β (TGF-β)**. Chacune de ces protéines-signaux peut se fixer sur un ou plusieurs récepteurs. Des mutations des gènes codant pour ces protéines peuvent entraîner des interactions anormales entre cellules.

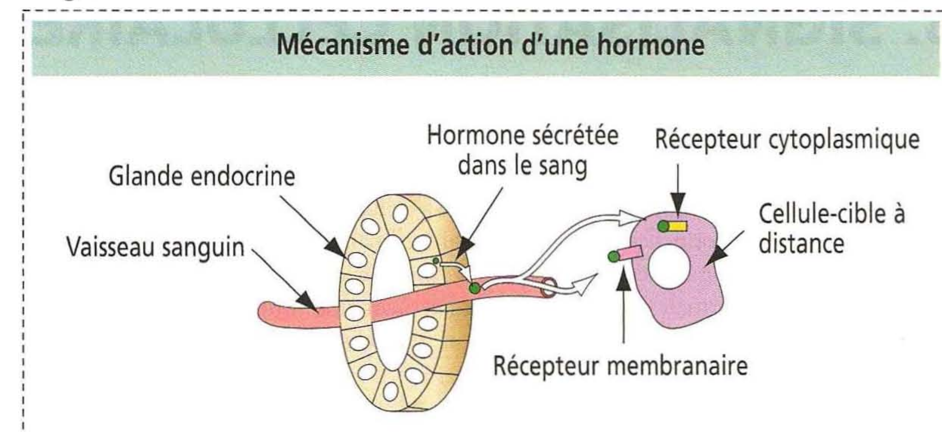
Le premier membre de la **famille « *Hedgehog* »** fut isolé chez une Drosophile mutante portant des poils dans une zone qui en est dépourvue chez la mouche normale. Chez les vertébrés, l'homologue « *Hedgehog* » le plus répandu est le **« *Hedgehog* » sonique** (Shh). Shh participe au développement de la plaque neurale et du tube neural (voir Chapitre 8). Shh se fixe à une protéine transmembranaire codée par le gène **« *patched* »**, supprime la transcription des gènes codant pour les familles Wnt et TGF-β et inhibe la croissance cellulaire. Chez l'homme, la mutation de l'homologue « *patched* », (**PTC**) est à l'origine du **syndrome de Gorlin** (malformations costales, kyste de la mâchoire et carcinome basocellulaire, forme de cancer cutané).

La **famille de gènes Wnt** tire son nom du gène de la Drosophile **« sans ailes »**. Chez les vertébrés, les gènes Wnt codent pour des glycoprotéines sécrétoires qui déterminent l'axe antéro-postérieur et la formation du cerveau, du muscle, des gonades et des reins.

La **superfamille du TGF-β** code pour des protéines formant des **homodimères** et des **hétérodimères**. Les membres de cette superfamille incluent la famille du TGF-β lui-même, la **famille de la protéine osseuse morphogénétique (BMP)**, la **famille de l'activine** et la **famille Vg1**. Des mutations d'un membre de la famille BMP, la **protéine morphogénétique dérivée du cartilage-1 (CDMP1)**, provoquent des malformations squelettiques. Vg-1 est une molécule de signalisation déterminant l'axe droite-gauche chez l'embryon.

Figure 3-1

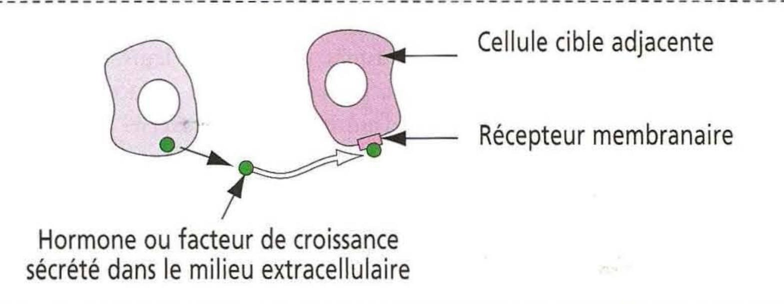
Mécanisme d'action d'une hormone



Signalisation endocrine

Les cellules endocrines sécrètent une **hormone polypeptidique** ou **stéroïde** dans un vaisseau L'hormone est ensuite transportée vers une cellule-cible qui peut être très éloignée de la cellule sécrétoire.

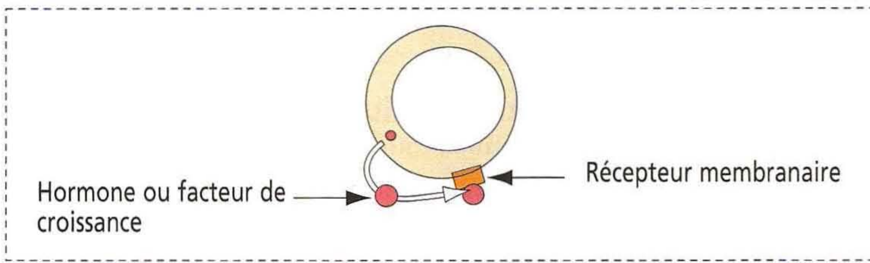
L'**hormone thyréotrope** sécrétée par l'hypophyse et agissant sur la glande thyroïde est un exemple d'hormone polypeptidique. L'**œstradiol**, produit par l'ovaire et agissant sur l'endomètre est un exemple d'hormone stéroïde.



Signalisation paracrine

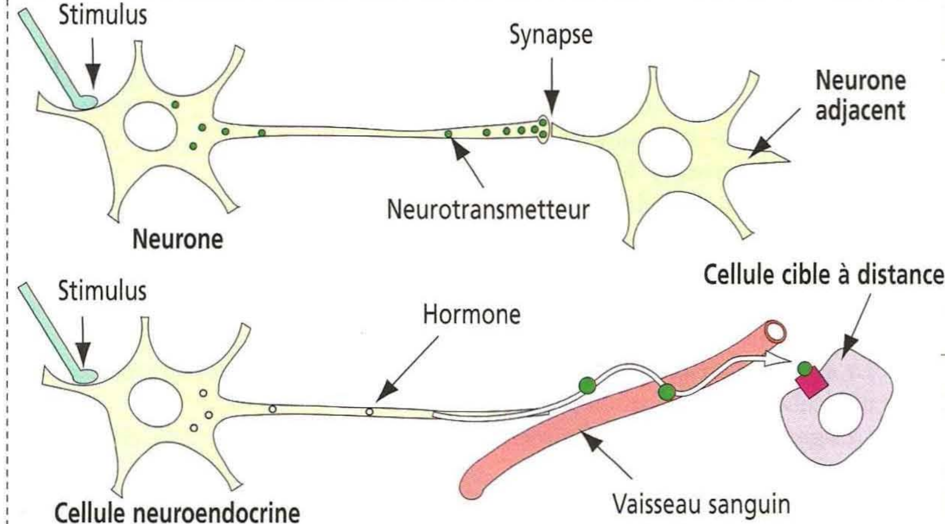
Les cellules paracrines sécrètent des hormones ou des facteurs de croissance qui agissent sur une **cellule voisine.**

Par exemple, la **somatostatine** et le **glucagon** agissent sur des cellules des îlots de Langerhans voisines qui sécrètent l'**insuline.**



Signalisation autocrine

Certaines hormones ou facteurs de croissance, comme les **prostaglandines** ou les **interleukines,** peuvent agir **sur leur cellule d'origine** et exercer un contrôle autocrine.



Signalisation par l'intermédiaire d'un neurotransmetteur

En réponse à un signal d'origine nerveuse, les neurones sécrètent des **neurotransmetteurs** depuis la partie terminale des axones vers des neurones voisins activés.

Signalisation neuroendocrine

En réponse à un signal d'origine nerveuse, les cellules neuroendocrines sécrètent, dans le sang, une **hormone** qui sera transportée vers un organe cible. Par exemple, la **noradrénaline** agissant sur les hépatocytes ou les adipocytes.

Caractéristiques des hormones stéroïdes

1. Elles dérivent du **cholestérol**.
2. Elles se fixent principalement sur des **récepteurs intracellulaires** situés dans le cytosol et le noyau.
3. Elles circulent dans le sang, **liées à une protéine**.
4. Ce sont des molécules **non polaires**.
5. Les hormones stéroïdes **ne sont pas stockées dans la cellule endocrine qui les produit**.
6. Les hormones stéroïdes **peuvent être administrées par voie orale** et sont rapidement absorbées dans le tube digestif.

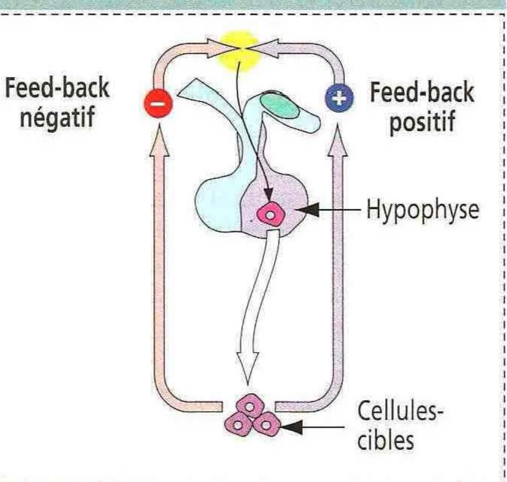
Les corticostéroïdes sont produits par le cortex de la glande surrénale et se répartissent en deux classes essentielles : les **glucocorticoïdes**, qui stimulent la production de glucose, et les **minéralocorticoïdes**, qui agissent sur le rein pour contrôler l'équilibre entre l'eau et le sodium.

Il existe trois molécules de signalisation structurellement et fonctionnellement distinctes des stéroïdes mais qui agissent sur des cellules-cibles par fixation sur des récepteurs intracellulaires après avoir pénétré dans la cellule par diffusion à travers la membrane plasmique. Il s'agit de l'**hormone thyroïdienne** (produite dans la thyroïde pour réguler le développement et le métabolisme), de la **vitamine** D_3 (qui contrôle le métabolisme du calcium et la croissance osseuse) et des **rétinoïdes** (synthétisés à partir de la vitamine A pour contrôler le développement).

Les récepteurs des hormones stéroïdes font partie de la **superfamille des récepteurs des stéroïdes**. Ils agissent comme des facteurs de transcription à travers leurs domaines

Figure 3-2

Mécanisme d'action d'une hormone : feed-back négatif et positif

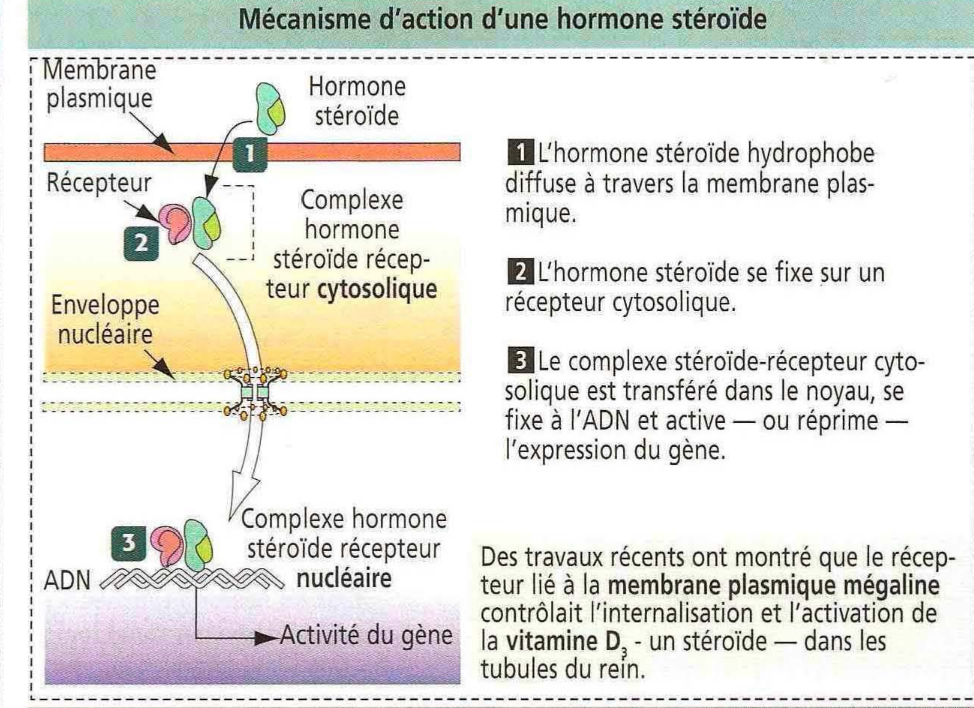


Feed-back et signalisation cellulaire

Divers processus de feed-back coordonnent la sécrétion des hormones. Par exemple, un **feed-back négatif** empêche la libération incontrôlée d'une hormone par l'hypophyse dans la circulation sanguine lorsque la cellule ou le tissu-cible n'est pas en état de répondre.
Un **feed-back positif** (plus rarement) se met en place lorsque l'hypophyse perçoit une diminution de la concentration sanguine d'une hormone produite par la cellule ou le tissu-cible. Voir Chapitre 19 pour plus de détails.

Figure 3-3

Mécanisme d'action d'une hormone stéroïde



1 L'hormone stéroïde hydrophobe diffuse à travers la membrane plasmique.

2 L'hormone stéroïde se fixe sur un récepteur cytosolique.

3 Le complexe stéroïde-récepteur cytosolique est transféré dans le noyau, se fixe à l'ADN et active — ou réprime — l'expression du gène.

Des travaux récents ont montré que le récepteur lié à la **membrane plasmique mégaline** contrôlait l'internalisation et l'activation de la **vitamine D_3** - un stéroïde — dans les tubules du rein.

de liaison à l'ADN, qui ont pour fonction d'activer ou de réprimer la transcription. Les hormones stéroïdes et les molécules qui s'en rapprochent peuvent de ce fait réguler l'expression d'un gène.

Dans le **syndrome d'insensibilité aux androgènes** (encore appelé **syndrome du testicule féminisant** [Tfm]), il existe une mutation du gène exprimant le **récepteur de la testostérone**, de telle sorte que le récepteur ne peut fixer l'hormone rendant ainsi les cellules insensibles à l'hormone. Bien que génétiquement masculin, l'individu développe les caractères sexuels secondaires d'une femme. Nous reviendrons sur ce syndrome dans le chapitre consacré à l'appareil reproducteur masculin.

Oxyde nitrique

L'**oxyde nitrique** est une molécule-signal. C'est un gaz simple synthétisé à partir d'un acide aminé, l'**arginine**, par une enzyme appelée **oxyde nitrique synthase**. Elle agit comme une molécule de signalisation paracrine dans les systèmes nerveux, immunitaire et circulatoire. Comme les hormones stéroïdes, l'oxyde nitrique peut diffuser à travers la membrane plasmique de ses cellules-cibles. Mais contrairement aux hormones stéroïdes, l'oxyde nitrique ne se fixe pas sur un récepteur intracellulaire pour réguler la transcription. En réalité, il **régule l'activité d'enzymes intracellulaires cibles.**

L'oxyde nitrique possède les caractéristiques suivantes :

1. C'est une molécule instable à demi-vie limitée (secondes).
2. Il provoque des effets locaux.
3. Une fonction bien connue de l'oxyde nitrique est la **dilatation des vaisseaux sanguins**. Par exemple, la libération d'acétylcholine, un neurotransmetteur, par les terminaisons des cellules nerveuses dans la paroi musculaire du vaisseau sanguin stimule la libération d'oxyde nitrique par les cellules endothéliales.

L'oxyde nitrique augmente l'activité du second messager guanosine monophosphate cyclique (GMPc ; voir plus loin) dans les cellules musculaires lisses, provoquant un relâchement de la cellule musculaire et une dilatation du vaisseau sanguin. **La nitroglycérine, un agent pharmacologique utilisé dans le traitement de cardiopathies, est transformée en oxyde nitrique, qui augmente le débit sanguin cardiaque par dilatation des vaisseaux sanguins coronariens.**

Caractères des hormones peptidiques

1. Elles sont synthétisées sous forme de **molécules précurseurs** (pro-hormones).
2. Elles sont stockées dans des **vésicules sécrétoires limitées par une membrane.**
3. Elles sont en général **hydrosolubles** (polaires).
4. Elles circulent dans le sang **sous forme libre**.
5. Les hormones peptidiques **ne peuvent être administrées par voie orale**.
6. Elles se fixent habituellement sur des **récepteurs cellulaires superficiels**.

Fixation des molécules de signalisation cellulaire sur des récepteurs de la surface cellulaire

Une grande variété de molécules-signaux se fixent sur des récepteurs de la surface cellulaire. On en reconnaît plusieurs groupes :

Principaux caractères des eicosanoïdes

1. Ils **dérivent d'acides gras polyinsaturés** à 18, 20 ou 22 carbones.
2. L'**acide arachidonique** en est le précurseur principal.
3. Ce groupe comprend les **prostaglandines**, les **leucotriènes**, les **thromboxanes** et la **prostacycline**.
4. Ils ont un mode d'action primaire **autocrine** et **paracrine**.
5. La **synthèse des eicosanoïdes est régulée par des hormones**.
6. Ils se fixent habituellement sur des **récepteurs de la surface cellulaire**.

1. Les **peptides** : Ce groupe inclue des **hormones peptidiques** (insuline, glucagon et hormones sécrétées par l'hypophyse), des **neuropeptides** sécrétés par les neurones (**enképhalines** et **endorphines**, qui atténuent les réponses douloureuses dans le système nerveux central), et des **facteurs de croissance** qui contrôlent la croissance et la différenciation cellulaires (**facteur de croissance nerveux**, *nerve growth factor*, **NGF** ; **facteur de croissance épidermique**, *epidermal growth factor*, **EGF** ; **facteur de croissance d'origine plaquettaire**, *platelet-derived growth factor*, **PDGF**, et **cytokines**).

Le NGF est un membre de la famille des peptides appelés **neurotrophines** qui régulent le développement et la viabilité des neurones. L'EGF stimule la prolifération cellulaire et joue un rôle essentiel au cours du développement embryonnaire et chez l'adulte. Le PDGF est stocké dans les plaquettes sanguines et libéré au cours de la formation du caillot.

2. Les **neurotransmetteurs** : Ces molécules de signalisation cellulaire sont libérées par les neurones et agissent sur des récepteurs cellulaires de surface présents sur les neurones et d'autres types de cellules-cibles (comme les cellules musculaires). Ce groupe inclue l'**acétylcholine**, la **dopamine**, l'**adrénaline** (épinéphrine), la **sérotonine**, l'**histamine**, le **glutamate** et l'**acide γ-aminobutyrique** (GABA). La libération des neurotransmetteurs par les neurones est déclenchée par un **potentiel d'action**. Les neurotransmetteurs libérés diffusent à travers la **fente synaptique** et se fixent sur des récepteurs de surface des cellules-cibles.

Tous les neurotransmetteurs **n'ont pas le même mécanisme d'action**. Par exemple, l'**acétylcholine est un canal ionique ligand-dépendant**. Elle induit un changement de conformation des canaux ioniques pour contrôler le flux des ions à travers la membrane plasmique des cellules-cibles.

Comme nous le verrons bientôt, les récepteurs des neurotransmetteurs peuvent être associés à des protéines G, une classe de molécules de signalisation reliant des récepteurs cellulaires de surface à des réponses intracellulaires.

Certains neurotransmetteurs ont une **double fonction**. Par exemple, l'adrénaline (produite par la médullo-surrénale) peut agir comme un neurotransmetteur mais aussi comme une hormone pour induire la dégradation du glycogène dans les cellules musculaires.

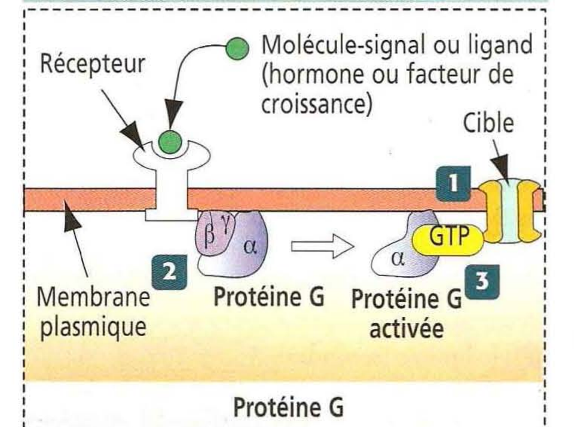
3. Les **eicosanoïdes** et les **leucotriènes** : Ce sont des molécules de signalisation cellulaire contenant des lipides qui, **contrairement aux stéroïdes, se fixent sur des récepteurs cellulaires de surface**.

Les **prostaglandines**, la **prostacycline**, les **thromboxanes** et les **leucotriènes** font partie de ce groupe de molécules. Ils stimulent l'agrégation des plaquettes, les réponses inflammatoires et la contraction musculaire lisse.

Les eicosanoïdes sont synthétisés à partir d'**acide arachidonique**. Au cours de la synthèse des prostaglandines, l'acide arachidonique est converti en **prostaglandine H_2** par une enzyme, la prostaglandine-synthase. Cette enzyme est inhibée par l'**aspirine** et par les **anti-inflammatoires. L'inhibition de la prostaglandine-synthase par l'aspirine diminue la douleur, l'inflammation, l'agrégation plaquettaire et la formation du caillot sanguin** (prévention des thromboses).

Figure 3-4

Récepteurs couplés à la protéine G



Protéine G

1 La protéine G transmet un signal cellulaire de surface à une **molécule-cible** adjacente (**adénylate-cyclase** ou **canal ionique**).

2 La protéine G est constituée de trois sous-unités (α, β et γ). La sous-unité α régule l'activité de la protéine G. Au repos, le GDP est lié à la sous-unité α sous forme de complexe avec les sous-unités β et γ.

3 La fixation d'une hormone stimule la libération du GDP et sa conversion en GTP. La sous-unité α activée liée au GTP se dissocie des sous-unités β et γ et interagit avec une cible pour induire une réponse.

Voies de signalisation intracellulaires faisant intervenir des récepteurs de surface

Lorsqu'une molécule de signalisation cellulaire se fixe sur un récepteur spécifique, elle active une série de **cibles intracellulaires localisées en aval du récepteur**. Plusieurs molécules associées aux récepteurs ont été identifiées.

1. **Récepteurs couplés à la protéine G** (groupe de protéines liées au guanine nucléotide) : des membres de la grande famille des **protéines G** (plus de 1 000 protéines) sont présents au niveau du feuillet interne de la membrane plasmique (Figure 3-4).

Lorsqu'une molécule-signal ou **ligand** se fixe sur la portion extracellulaire d'un récepteur de surface, la portion cytosolique du récepteur subit un changement conformationnel permettant sa fixation à une protéine G. Ce contact active la protéine G qui se dissocie alors du récepteur et envoie un signal intracellulaire vers une enzyme ou un canal ionique. Nous reviendrons sur la protéine G lorsque nous parlerons de la voie de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc).

2. **Récepteurs à activité tyrosine-kinase** (Figure 3-5) : ces récepteurs de surface sont eux-mêmes des enzymes qui phosphorylent des protéines-substrats sur des résidus **tyrosine**. L'**EGF**, le **NGF**, le **PDGF**, l'**insuline** et plusieurs **facteurs de croissance** ont des récepteurs à activité tyrosine-kinase. La plupart des récepteurs de type tyrosine-kinase sont des peptides simples, bien que le récepteur de l'insuline et d'autres facteurs de croissance soit constitué d'une paire de chaînes polypeptidiques.

Figure 3-5

Dimérisation et autophosphorylation des récepteurs

Récepteur de type tyrosine-kinase

La fixation d'une molécule-signal (facteur de croissance) entraîne **la dimérisation et l'autophosphorylation du récepteur** (chacune des deux chaînes polypeptidiques phosphoryle l'autre).

Les molécules de signalisation situées en aval, possédant un **domaine SH2**, se fixent aux peptides contenant de la phosphotyrosine du récepteur activé.

1 Molécule-signal
Domaine SH2 (pour domaine homologue à Src 2)
2 Dimérisation du récepteur
Membrane plasmique
Domaine tyrosine-kinase
3 Autophosphorylation
4 Fixation d'une molécule-signal d'aval aux peptides contenant une phosphotyrosine du récepteur activé par l'intermédiaire du domaine SH2

La fixation d'un ligand (un facteur de croissance) au domaine extracellulaire de ces récepteurs induit la **dimérisation du récepteur** qui s'**auto-phosphoryle** (chacune des deux chaînes polypeptidiques phosphoryle l'autre). L'auto-phosphorylation des récepteurs entraîne la fixation du domaine tyrosine-kinase aux molécules de signalisation situées en aval. Les molécules de signalisation en aval se fixent sur les résidus de phosphotyrosine au niveau de domaines appelés domaines SH2 (pour *Src homology 2*, domaine homologue au Src). Src (pour **sarcome**) est un gène présent dans une tumeur induite par le virus du sarcome de Rous et code pour une protéine qui agit comme une tyrosine-kinase.

3. **Récepteurs des cytokines** : cette famille de récepteurs stimule des **tyrosine-kinases intracellulaires** qui **ne sont pas des composants intrinsèques du récepteur**. Un facteur de croissance ligand induit la dimérisation et la phosphorylation croisée des tyrosine-kinases associées. Les kinases activées phosphorylent les récepteurs, fournissant des sites de liaison pour les molécules de signalisation en aval qui contiennent le domaine SH2.

Les tyrosine-kinases associées aux récepteurs de cytokines appartiennent à deux familles : la **famille Src** et la **famille Janus** (JAK).

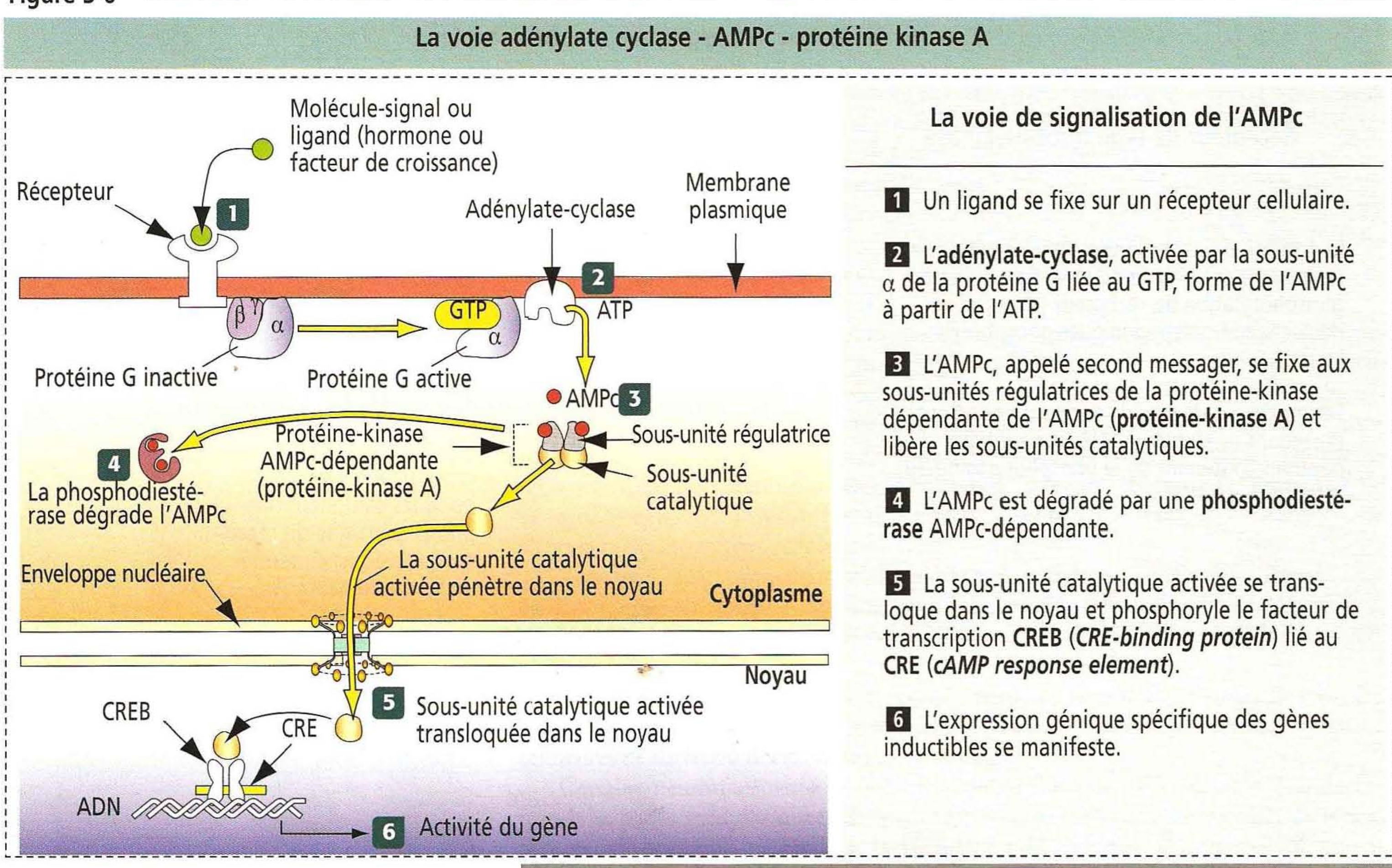
4. **Récepteurs liés à d'autres enzymes** (**tyrosine-phosphatases** et **sérine/thréonine kinases**) : certains récepteurs s'associent à des tyrosine-phosphatases pour enlever des groupements phosphate à des résidus de phosphotyrosine. Ainsi, **ils régulent l'effet des tyrosine-kinases en bloquant les signaux provoqués par la phosphorylation des résidus tyrosine.**

Les membres de la **famille du facteur de transformation cellulaire β** (TGF-**β**) sont des kinases qui phosphorylent les résidus sérine et thréonine (plutôt que tyrosine). Le TGF-β inhibe la prolifération de ses cellules-cibles. Comme pour la tyrosine-kinase et les récepteurs de cytokines, la fixation d'un ligand sur un récepteur associé au TGF-β induit la dimérisation du récepteur et la phosphorylation croisée des chaînes polypeptidiques du récepteur par le domaine sérine ou thréonine-kinase.

Principales voies de signalisation intracellulaire

Une fois le ligand fixé, la plupart des récepteurs cellulaires de surface stimulent des enzymes-cibles intracellulaires pour **transmettre et amplifier un signal**. Un signal amplifié peut être transmis au noyau pour réguler l'expression d'un gène en réponse à un stimulus extérieur à la cellule.

Figure 3-6



Les voies de signalisation intracellulaires principales comprennent les voies de l'AMPc et du GMPc, la voie de la phospholipase C-Ca^{2+}, la voie du facteur de transcription NF-κB, la voie de la Ca^{2+}-Calmoduline, la voie de la MAP-kinase et la voie JAK-STAT.

La voie de l'AMPc

La voie de signalisation intracellulaire dépendante de l'**AMPc** fut découverte en 1958 par Earl Sutherland qui travaillait sur le mode d'action de l'**adrénaline** (épinéphrine), une hormone qui dégrade le glycogène en glucose avant la contraction musculaire.

La fixation de l'adrénaline sur son récepteur provoque une augmentation de la concentration intracellulaire d'AMPc. L'AMPc est formé à partir d'adénosine triphosphate (ATP) sous l'action d'une enzyme, l'**adénylate-cyclase**, et dégradé en adénosine monophosphate (AMP) par une autre enzyme, l'**AMPc phosphodiestérase.** Ce mécanisme conduit au concept d'un **premier messager** (l'adrénaline) contrôlant un effet de signalisation cellulaire par l'intermédiaire d'un **second messager** l'AMPc. Le récepteur de l'adrénaline est lié à l'adénylate cyclase par une protéine G qui stimule l'activité cyclasique après fixation de l'adrénaline.

Les effets de signalisation intracellulaires de l'AMPc (Figure 3-6) font intervenir une enzyme, la **protéine-kinase dépendante de l'AMPc (protéine-kinase A). Dans sa forme inactive, la protéine-kinase A est un tétramère constitué de deux sous-unités régulatrices** (sur lesquelles se fixe l'AMPc) **et de deux sous-unités catalytiques.** La fixation de l'AMPc provoque la **dissociation des sous-unités catalytiques**. Les sous-unités catalytiques libres peuvent phosphoryler les **résidus sérine** de protéines-cibles.

Dans la régulation adrénaline-dépendante du métabolisme du glycogène, la protéine-kinase A phosphoryle deux enzymes :

1. La **phosphorylase-kinase**, qui phosphoryle à son tour la glycogène-phosphorylase pour dégrader le glycogène en glucose-1-phosphate.

2. La **glycogène-synthase**, impliquée dans la synthèse du glycogène. La phosphorylation de la glycogène-synthase empêche la synthèse de glycogène.

Il faut remarquer que l'augmentation de la concentration d'AMPc se traduit par deux évènements distincts : la dégradation du glycogène et, dans le même temps, le blocage de la **synthèse ultérieure de glycogène.** Il faut également noter que la fixation

de l'adrénaline sur un seul récepteur donne naissance à un mécanisme d'amplification du signal au cours de son trajet intracellulaire régulé par de nombreuses molécules d'AMPc. L'amplification du signal AMPc est encore augmentée par la phosphorylation de nombreuses molécules de phosphorylase-kinase et de glycogène-synthase par les sous-unités catalytiques dissociées de la protéine-kinase A. Il est important de comprendre que la phosphorylation protéique peut être rapidement interrompue par des **protéines-phosphatases** présentes dans le cytoplasme ou sous forme de protéines transmembranaires. Ces protéines phosphatases peuvent bloquer les réponses initiées par l'activation des kinases en supprimant les résidus phosphorylés.

L'AMPc exerce également un effet sur la transcription de gènes cibles spécifiques qui contiennent une séquence régulatrice appelée **élément de réponse à l'AMPc** (*cAMP response element*, CRE). Les sous-unités catalytiques de la protéine-kinase A pénètrent dans le noyau après s'être dissociées des sous-unités régulatrices. À l'intérieur du noyau, les sous-unités catalytiques phosphorylent un facteur de transcription appelé **protéine de liaison au CRE** (*CRE-binding protein*, CREB) qui active des gènes inductibles par l'AMPc.

Enfin, les effets de l'AMPc peuvent être directs, indépendants du processus de phosphorylation. La **régulation directe des canaux ioniques au niveau de l'épithélium des voies olfactives** en est un exemple. Dans les neurones sensoriels du nez, les **récepteurs de l'odorat** sont liés à une protéine G qui stimule l'adénylate-cyclase pour augmenter la concentration d'AMPc intracellulaire.

Dans les neurones sensoriels, l'AMPc ne stimule pas la protéine-kinase A mais agit directement en ouvrant des canaux à Na^+ de la membrane plasmique pour initier la dépolarisation membranaire et la transmission de l'influx nerveux.

La voie du GMPc

Le GMPc joue également un rôle de second messager. Il est produit à partir du guanosine-triphosphate (GTP) par la guanylate-cyclase et dégradé en GMP par une phosphodiestérase. La guanylate-cyclase est activée par l'oxyde nitrique et les molécules de signalisation peptidiques.

Le rôle essentiel du GMPc est de convertir les signaux lumineux en influx nerveux dans les cellules photoréceptrices à cônes de la rétine. Une description détaillée de ce processus de signalisation cellulaire est exposée dans le Chapitre 9 dans la partie consacrée à l'œil.

La voie de la phospholipase C-Ca^{2+}

Un autre second messager impliqué dans la signalisation intracellulaire dérive d'un phospholipide, le **phosphatidylinositol 4,5-biphosphate** (PIP_2) présent dans le feuillet interne de la membrane plasmique (Figure 3-7).

Figure 3-7

La voie de la phospholipase C-Ca^{2+}-protéine kinase C

Molécules de signalisation (facteur de croissance)
Récepteur dimérisé
Membrane plasmique
Domaine tyrosine-kinase
Domaine SH
ATP
ADP
PLC-γ
PIP_2
DAG
Protéine-kinase C
IP_3
Ca^{2+}
Phospholipase C-γ
Mobilisation de Ca^{2+}
Cytoplasme

La voie de la phospholipase C-Ca^{2+}

1 Une molécule-signal se fixe sur un récepteur et active les domaines tyrosine-kinase du récepteur dimérisé.

2 La **phospholipase C-γ** (PLC-γ) contient un **domaine SH** qui régule son association avec les domaines tyrosine-kinase du récepteur activé.

3 La PLC-γ catalyse l'hydrolyse du $\mathbf{PIP_2}$ pour produire du **diacylglycérol** (DAG) et de $\mathbf{l'IP_3}$.

4 Le DAG active la protéine-kinase C.

5 L'IP_3 stimule la libération de Ca^{2+} à partir de ses sites de stockage intracellulaires.

Figure 3-8

La voie du facteur de transcription NF-κb

Membrane plasmique
Signal
I-κB kinase
ADP
ATP
Protéasome 26S
1
I-κB
Hétérodimère de NF-κB
PO_4^-
2
NF-κB
Dégradation
Cytoplasme
Noyau
Enveloppe nucléaire
3
NF-κB
ADN
Activité du gène

Activation du NF-κB

1 Le NF-κB est un hétérodimère protéique qui, lorsqu'il s'associe avec l'**inhibiteur** I-κB, forme un **complexe inactif** présent dans le cytoplasme.

2 Lorsque la protéine-kinase C est stimulée, I-κB est phosphorylé et subit une **dégradation dépendante d'une phosphorylation** — après fixation à l'ubiquitine — par le protéasome 26S.

3 La perte d'I-κB met à nu les sites de localisation nucléaire de l'hétérodimère NF-κB qui gagne le noyau par translocation, se fixe sur les séquences spécifiques d'ADN et régule l'expression des gènes.

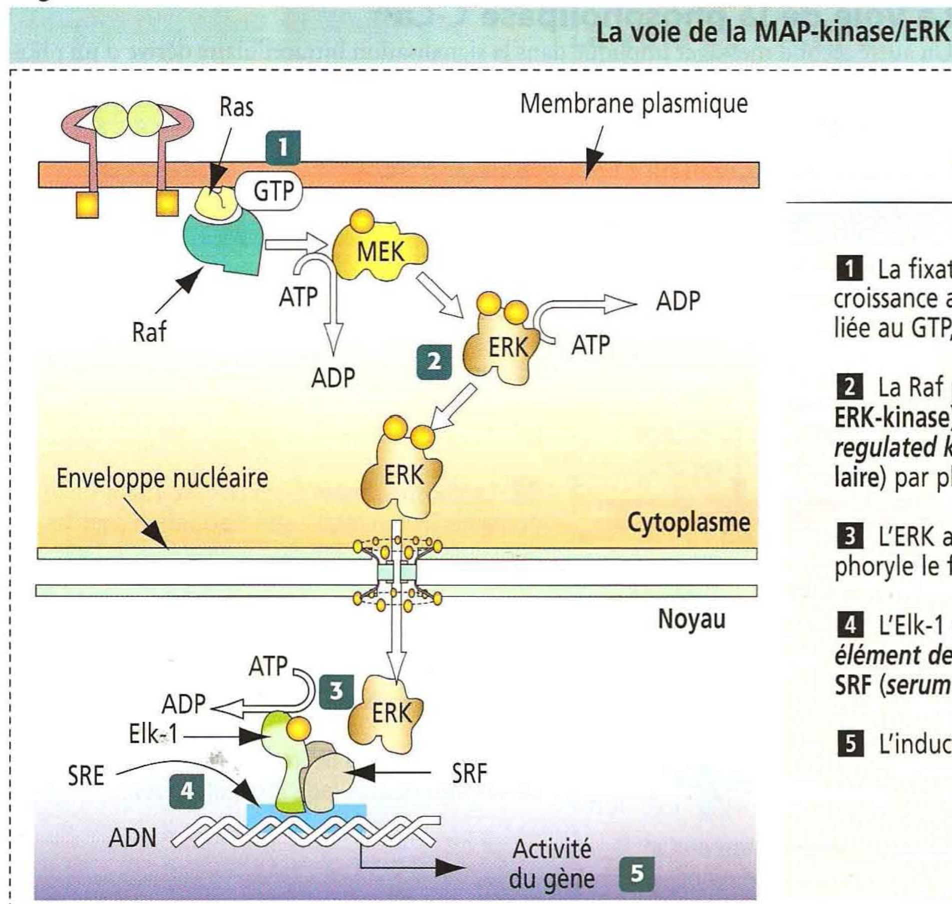
Protéine à dégrader
Polyubiquitine
Coiffe
Tonneau
Coiffe

Le **protéasome 26S** est une protéase géante multimérique présente dans le cytoplasme et le noyau de nombreuses cellules. Il est constitué d'un corps central en forme de tonneau — dans lequel les protéines sont dégradées — et de deux coiffes qui reconnaissent les protéines reliées à l'**ubiquitine**. Ces dernières sont captées par les coiffes du protéasome 26S et dégradées à l'intérieur de la chambre en forme de tonneau.

L'hydrolyse du PIP_2 par la **phospholipase C (PLC)** — stimulée par de nombreux hormones et facteurs de croissance — produit deux seconds messagers : le **diacylglycérol** et l'**inositol 1,4,5-tri-phosphate** (IP_3).

Figure 3-9

La voie de la MAP-kinase/ERK



Activation de la MAP-kinase/ERK

1 La fixation d'un ligand sur un récepteur de facteur de croissance active la petite protéine **Ras** (*rat sarcoma virus*) liée au GTP, qui interagit avec la protéine-kinase **Raf**.

2 La Raf phosphoryle et active la **MEK** (**MAP-kinase** ou **ERK-kinase**) qui à son tour active l'**ERK** (***extracellular signal-regulated kinase*, kinase de régulation du signal extracellulaire**) par phosphorylation de résidus tyrosine et thréonine.

3 L'ERK activée gagne le noyau par translocation et phosphoryle le facteur de transcription **Elk-1**.

4 L'Elk-1 activé se fixe au **SRE** (***serum response element*, *élément de réponse sérique***) formant un complexe avec le **SRF** (***serum response factor*, facteur de réponse sérique**).

5 L'induction du gène s'effectue.

Gènes facteurs de transcription

Les gènes codant pour les protéines qui activent ou répriment d'autres gènes sont appelés **facteurs de transcription.** De nombreux facteurs de transcription ont des **domaines de fixation à l'ADN communs** et peuvent aussi bien activer ou réprimer un gène cible unique qu'une série de gènes (**effet « cascade »**). De ce fait, les mutations touchant les gènes facteurs de transcription ont des **effets pléiotrophes** (Gr. *pleion*, beaucoup ; *trope*, direction). Les **gènes à homéobox**, du **groupe de haute mobilité (HMG)** et à **T-box** sont des exemples de gènes facteurs de transcription.

Le domaine HMG des protéines **Sox** peut se fixer à l'ADN et faciliter l'interaction d'amplificateurs avec une région promoteur d'un gène-cible située à distance. Plusieurs gènes *SOX* agissent dans différentes voies du développement. Par exemple, la protéine **Sox9** est exprimée au niveau des crêtes génitales des deux sexes mais est régulée positivement chez le sujet masculin et négativement chez le sujet féminin avant la différenciation des gonades. Sox9 régule également la **chondrogenèse** et l'expression du **collagène de type II** (voir Chapitre 4). Les mutations du gène *SOX9* sont à l'origine d'anomalies squelettiques (**dysplasie campomélique**) et d'**inversion de sexe** (sujets féminins XY).

Ces deux messagers stimulent en aval deux voies de signalisation en cascade : celle de la **protéine-kinase C** et celle de la **mobilisation de Ca^{2+}**.

Il existe deux formes de PLC : la **PLC-β** et la **PLC-γ**. La PLC-β est activée par une protéine G. La PLC-γ contient des domaines SH2 lui permettant de s'associer à un récepteur de type tyrosine-kinase. La phosphorylation de la tyrosine augmente l'activité de la PLC-γ qui à son tour stimule la dégradation du PIP_2.

Le diacylglycérol, dérivé de l'hydrolyse du PIP_2, active des membres de la **famille de la protéine-kinase C (sérine et thréonine-kinases)**.

Les esters de phorbol sont des agents inducteurs de croissance tumorale qui agissent, comme le diacylglycérol, en stimulant l'activité de la protéine-kinase C. La protéine-kinase C active d'autres cibles intracellulaires, comme des protéines-kinases de la **voie de la MAP-kinase**, pour réaliser la phosphorylation de facteurs de transcription aboutissant à des modifications de l'expression d'un gène et à la prolifération cellulaire.

La voie du facteur de transcription NF-kB

NF-κB (pour « facteur nucléaire impliqué dans la transcription du gène de la chaîne légère kappa dans les lymphocytes B ») est un facteur de transcription impliqué dans les réponses immunitaires de plusieurs types cellulaires et est stimulé par la protéine-kinase C (Figure 3-8). À l'**état inactif**, l'hétérodimère protéique de NF-κB est lié à une **sous-unité inhibitrice** I-κB, et le complexe reste dans le cytoplasme. La phosphorylation d'I-κB — déclenchée par l'I-κB-kinase — provoque la dégradation d'I-κB par le protéasome 26S et la libération de NF-κB. L'hétérodimère de NF-κB libre gagne le noyau par translocation pour activer la transcription de gènes en réponse à des signaux immunologiques et inflammatoires.

La voie Ca^{2+}-calmoduline

Alors que le second messager de type diacylglycérol reste associé à la membrane plasmique, l'autre second messager de type IP_3, dérivé du PIP_2, est libéré dans le cytosol pour activer des pompes ioniques et mobiliser le Ca^{2+} à partir de ses sites de stockage intracellulaires. De fortes concentrations de Ca^{2+} dans le cytosol (d'un niveau de base de 0,1 µM pour atteindre une concentration de 1,0 µM après libération dans le cytosol) activent plusieurs protéine-kinases et phosphatases Ca^{2+}-dépendantes.

Figure 3-18

La voie du dimère JAK-STAT phosphorylé

La voie JAK-STAT

1 La fixation d'un ligand sur un récepteur de cytokine provoque l'attachement du facteur de transcription inactif STAT à la **tyrosine-kinase JAK** associée au récepteur par l'intermédiaire de ses **domaines SH2**.

2 Le **STAT** phosphorylé s'associe en **dimères**.

3 Le dimère de STAT phosphorylé gagne le noyau par translocation pour activer la transcription de gènes-cibles.

La **calmoduline** est une protéine Ca^{2+}-dépendante activée lorsque la concentration de Ca^{2+} atteint 0,5 µM. Les complexes Ca^{2+}-calmoduline se fixent sur de nombreuses protéines-cibles du cytosol pour réguler des réponses cellulaires. On notera que le **Ca^{2+} est un second messager important** et que sa concentration intracellulaire peut être augmentée non seulement par libération à partir des lieux de stockage intracellulaire mais également par pénétration de calcium dans la cellule à partir du milieu extracellulaire.

La voie de la MAP-kinase

Cette voie fait intervenir des protéine-kinases bien conservées sur le plan de l'évolution (de la levure à l'être humain) jouant un rôle dans la croissance et la différenciation cellulaires. Les **MAP-kinases** (pour ***m**itogen-**a**ctivated **p**rotein kinases*, **kinases activées par les mitogènes**) sont des sérine et des thréonine-kinases activées par des facteurs de croissance et par d'autres molécules de signalisation (Figure 3-9).

La famille ERK constitue une forme de MAP-kinases bien connues. Les membres de la famille **ERK** (pour ***e**xtracellular signal-**r**egulated **k**inase*, kinase régulée par un signal extracellulaire) agissent **par l'intermédiaire de récepteurs de type tyrosine-kinase ou associés à des protéines G.** Les voies de l'AMPc et Ca^{2+}-dépendantes peuvent stimuler ou inhiber la voie ERK dans différents types cellulaires.

L'activation de ERK est médiée par deux protéine-kinases : **Raf**, une sérine ou thréonine-kinase qui, à son tour, active une seconde kinase appelée MEK (pour **MAP kinase ou ERK kinase**). La stimulation d'un récepteur de facteur de croissance provoque l'activation de la protéine **Ras** (pour *rat sarcoma virus*) liée au GTP qui interagit avec Raf. Raf phosphoryle et active MEK qui active à son tour ERK par phosphorylation des résidus sérine et thréonine. ERK phosphoryle alors des protéines cibles du noyau et du cytoplasme.

Dans le noyau, ERK activée phosphoryle les facteurs de transcription **Elk-1** et le **facteur de réponse sérique** (*serum response factor*, **SRF**), qui reconnaît la séquence régulatrice appelée **élément de réponse sérique** (*serum response element*, **SRE**).

Outre l'ERK, les cellules des mammifères contiennent deux autres MAP-kinases appelées **MAP-kinases JNK** et **p38**. Les cytokines et les rayons ultraviolets stimulent l'activation des MAP-kinases JNK et p38 médiée par de petites protéines liées au GTP, différentes de Ras. Ces kinases ne sont pas activées par MEK mais par une double kinase distincte appelée **MKK** (**M**ap-**k**inase **k**inase).

Les **protéines Ras** constituent un élément clef de la voie ERK ; ce sont des oncogènes protéiques de tumeurs viro-induites à l'origine de sarcomes chez le rat. Des mutations du gène Ras ont été reliées à des cancers chez l'homme. **Les protéines Ras sont des protéines liées au guanine-nucléotide dont les propriétés fonctionnelles sont analogues à celles des sous-unités α de la protéine G** (activées par **GTP** et inactivées par **GDP**).

À la différence de la protéine G, les protéines Ras ne sont pas associées à des sous-unités $\beta\gamma$. Ras est activée par des **facteurs d'échange de guanine-nucléotide** pour faciliter la libération de GDP à partir du GTP. L'activité du complexe Ras-GTP est stoppée par l'hydrolyse du GTP stimulée par des **protéines activant la GTPase. Dans certains cancers humains, la mutation du gène Ras se traduit par une déficience du catabolisme du GTP et, de ce fait, la protéine Ras mutée reste en permanence sous forme active liée au GTP.**

La voie JAK-STAT

La voie de la MAP-kinase précédente relie la surface cellulaire à la signalisation nucléaire par une cascade de proteine-kinases aboutissant à la phosphorylation de facteurs de transcription.

La **voie** JAK-STAT établit une connexion étroite entre des tyrosine-kinases et des facteurs de transcription en affectant directement ces facteurs de transcription (Figure 3-10).

Les **protéines** STAT (pour ***s**ignal **t**ransducers and **a**ctivators of **t**ranscription*) sont des facteurs de transcription, possédant un domaine SH2, présents dans le cytoplasme sous forme inactive. La stimulation d'un récepteur par fixation d'un ligand recrute des protéines STAT qui se fixent sur la portion cytoplasmique des récepteurs de type **tyrosine-kinase** associés à JAK (***J**anus **k**inase*) par leur domaine SH2 et deviennent phosphorylées. Les protéines STAT phosphorylées se dimérisent et gagnent le noyau par translocation où elles activent la transcription de gènes cibles.

Cellules souches, une population de cellules pluripotentes

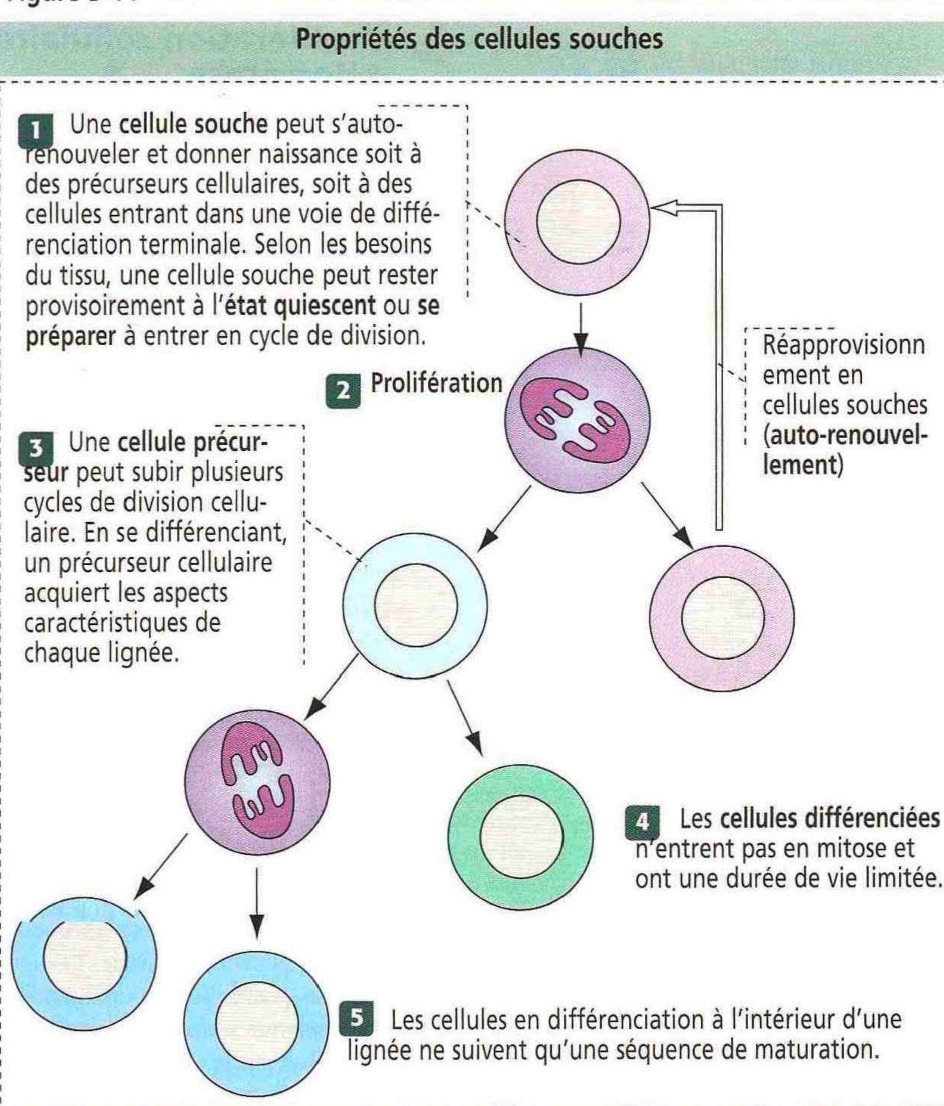
Les cellules de l'organisme montrent de grandes prédispositions à se diviser et à croître. Certaines cellules (par exemple, les cellules nerveuses et les érythrocytes) atteignent un état mature, différencié, et habituellement ne se divisent plus. De telles cellules sont appelées **cellules post-mitotiques**. D'autres cellules, appelées **cellules souches**, continuent à se diviser tout au long de leur vie (par exemple, les cellules épithéliales bordant l'intestin et les cellules souches donnant naissance aux différents types de cellules sanguines).

De nombreux autres types cellulaires sont intermédiaires entre ces deux extrêmes et restent quiescents la plupart du temps mais peuvent commencer à se diviser sous l'influence de signaux appropriés. Les hépatocytes en sont un exemple. Si le foie est endommagé, la division cellulaire peut être déclenchée pour compenser la perte cellulaire.

Les cellules souches ont trois propriétés : **auto-renouvellement**, **prolifération** et **différenciation**.

Les cellules souches ont la capacité de générer un grand nombre de cellules matures de façon continue au cours de leur vie. Lorsque des cellules souches se divisent par mitose, certains de leurs descendants se différencient en un type cellulaire donné.

Figure 3-11



Les cellules souches ont trois caractéristiques : **auto-renouvellement**, **prolifération** et **différenciation** en cellules matures. Les cellules souches de l'embryon peuvent donner naissance à des précurseurs cellulaires à l'origine de tous les tissus de l'organisme. Cette propriété définit le caractère **pluripotent** des cellules souches.
Les cellules souches sont difficiles à identifier morphologiquement. Leur identification repose sur des **marqueurs cellulaires de surface** spécifiques (des antigènes de la surface cellulaire sont reconnus par des anticorps monoclonaux spécifiques) et sur la lignée qu'elles génèrent après **transplantation**.
Les cellules souches de la **moelle osseuse**, de l'**estomac** et de l'**intestin**, et du **testicule** en constituent trois exemples typiques.

D'autres descendants restent à l'état de cellules souches (Figure 3-11). L'épithélium intestinal, l'épiderme, le système hématopoïétique et l'épithélium séminifère partagent cette propriété. Nous discuterons en détail de la signification de ces cellules souches de tissus particuliers dans les chapitres appropriés. Après un stress ou une blessure, d'autres tissus, tels le foie, le muscle et le système nerveux, peuvent régénérer des cellules matures.

Par exemple, on a démontré que des cellules souches de moelle osseuse pouvaient donner naissance à du tissu musculaire aussi bien qu'à du tissu hématopoïétique dans un système hôte approprié (voir Chapitre 7). Les cellules souches de système nerveux central en culture peuvent donner naissance à des lignées hématopoïétiques après transplantation chez des souris irradiées receveuses.

Il faut rappeler que les cellules souches embryonnaires, formant la **masse cellulaire interne** de l'embryon précoce (le blastocyste) donnent naissance à tous les tissus et organes hormis le placenta. Les cellules souches embryonnaires fournissent une source expérimentale de tissus différenciés utilisables médicalement comme les îlots pancréatiques dans le traitement du diabète, la peau dans le traitement de brûlures et de blessures, le cartilage en régénération dans le traitement de l'arthrose et les cellules endothéliales dans la réparation de vaisseaux sanguins atteints d'artériosclérose. Il existe une complication potentielle : les cellules embryonnaires injectées à une souris mature peuvent donner naissance à une tumeur embryonnaire appelée tératome.

Prolifération cellulaire in vitro, sénescence et télomérase

Les techniques de culture cellulaire sont des outils essentiels pour l'étude des facteurs régulant la croissance cellulaire et pour la comparaison des propriétés des cellules normales et des cellules cancéreuses.

De nombreux types de cellules croissent en culture tissulaire, mais certains plus facilement que d'autres. Le milieu de culture doit contenir des **sels minéraux**, des **acides aminés**, des **vitamines**, et une source d'énergie comme le **glucose**. De plus, la plupart des cellules requièrent diverses **hormones** ou **facteurs de croissance** pour une culture et une division cellulaire soutenues. Ces facteurs sont habituellement apportés par l'adjonction de **sérum** dans le milieu de culture.

Pour certains types cellulaires, les composants apportés par le sérum ont été identifiés et les cellules peuvent pousser dans un **milieu dépourvu de sérum, enrichi en hormones et en facteurs de croissance**. Certains de ces facteurs sont des hormones, comme l'insuline. Un certain nombre de facteurs de croissance ont été identifiés, par exemple, l'EGF, le facteur de croissance des fibroblastes (FGF), et le PDGF.

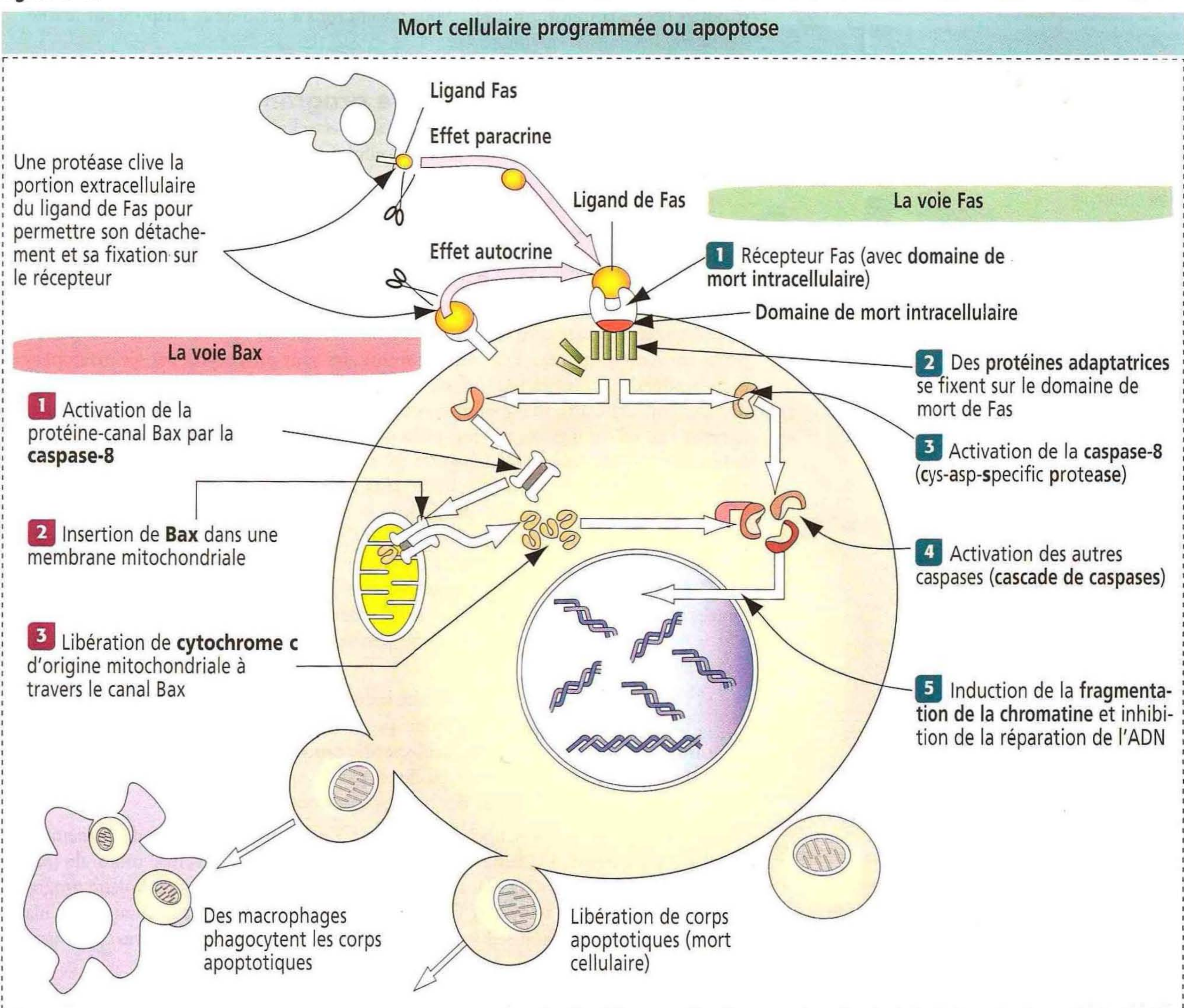
Lorsque des cellules normales sont mises en culture en présence de nutriments et de facteurs de croissance adéquats, elles se multiplient jusqu'à ce qu'elles recouvrent le fond de la boîte de culture, formant une couche unicellulaire. La division cellulaire cesse alors. C'est ce que l'on appelle l'**inhibition de contact** (inhibition de croissance densité-dépendante). Les cellules deviennent quiescentes mais peuvent être conduites à entrer dans un cycle cellulaire et à se diviser si l'on rajoute du facteur de croissance ou si l'on effectue des repiquages pour diminuer la densité cellulaire.

Les cellules en culture provenant d'un tissu peuvent être gardées en l'état de croître et de se diviser par des repiquages réguliers faisant diminuer la densité cellulaire, jusqu'à ce qu'elles deviennent confluentes. Après environ 50 divisions cellulaires, néanmoins, les cellules commencent à stopper leur division et les cultures deviennent sénescentes. Le nombre de divisions après lequel ce phénomène est observé dépend de l'âge de l'individu auquel les cellules initiales ont été prélevées. Ainsi, les cellules provenant d'un embryon ont des possibilités de croissance supérieures à celles prélevées sur un adulte.

Lorsque nous avons parlé de la mitose (voir Figure 1-51), nous avions attiré votre attention sur le rôle de la **télomérase**, une enzyme qui maintient l'intégrité des extrémités des chromosomes ou **télomères**. Dans les cellules normales, une déficience d'activité de la télomérase limite le nombre de divisions mitotiques et pousse les cellules vers la **sénescence**, définie comme la fin de la capacité de se diviser pour une cellule. **Le raccourcissement des télomères et la durée de vie limitée d'une cellule sont considérés comme de puissants mécanismes suppresseurs de tumeur**. La plupart des tumeurs humaines expriment une **télomérase transcriptase réverse humaine** (**hTERT**). L'expression ectopique d'hTERT dans des cellules humaines primaires leur confère une capacité de croissance infinie en culture. L'utilisation d'inhibiteurs de télomérase chez des patients cancéreux est courante.

Il arrive parfois que des cellules qui devraient normalement cesser de croître subissent des altérations et paraissent devenir **immortelles**. De telles cellules forment une **lignée cellulaire**.

Figure 3-12



La **mort cellulaire programmée** ou **apoptose** est un événement actif initié par deux voies en relation l'une avec l'autre :
1. La **voie Fas**
2. La **voie Bax.**
Le point final de ces deux voies est l'activation de protéases — appelées **caspases** (car elles clivent les protéines au niveau d'une la séquence cys-asp) — qui dégradent la cellule en fragments (**corps apoptotiques**)

Dans la **voie Fas,** un **ligand de Fas** produit par une cellule voisine (**effet paracrine**) ou la cellule programmée pour mourir (**effet autocrine**) se fixe sur le **récepteur Fas**. Après fixation du ligand, le domaine de mort intracellulaire du récepteur Fas permet l'accouplement de **protéines adaptatrices** qui, à leur tour, activent la **caspase-8**. La caspase-8 active d'autres caspases pour initier la *dégradation de la cellule*.
Dans la **voie Bax**, la protéine Bax — une protéine-canal — s'insère dans la membrane mitochondriale pour faciliter la libération de **cytochrome c**, un activateur de caspases.
La mort cellulaire survient lorsque la chromatine est fragmentée et que les composants structuraux de la cellule sont emprisonnés à l'intérieur de corps apoptotiques.
Les macrophages capturent les corps apoptotiques.

Les lignées cellulaires sont largement utilisées en expérimentation et expriment encore la plupart des caractéristiques du phénotype et de la croissance des cellules d'origine.

Une modification additionnelle appelée **transformation** est associée à la possibilité de **croissance maligne.** Les cellules transformées ne subissent plus le contrôle lié à une croissance normale et acquièrent de nombreuses anomalies, comme une **croissance indépendante de tout amarrage**. Les cellules normales peuvent croître lorsqu'elles sont amarrées à un substrat solide.

Les cellules en culture peuvent être transformées par des **carcinogènes chimiques** ou par une **infection par certains virus** (oncogènes viraux). Les virus oncogènes peuvent également provoquer des tumeurs chez certains hôtes animaux alors qu'ils ne sont responsables que d'infections banales chez d'autres espèces.

Les cellules cancéreuses cultivées à partir de tumeurs expriment également les caractéristiques liées à la transformation. Nous reviendrons à la fin de ce chapitre sur le rôle des rétrovirus dans la carcinogenèse.

Apoptose ou mort cellulaire programmée

Dans des conditions physiologiques normales, les cellules endommagées ou vieillies se suicident à travers un mécanisme de mort cellulaire régulée génétiquement appelé **apoptose** (Gr. *apo*, fin ; *ptosis*, chute).

L'apoptose (Figure 3-12) est différente de la **nécrose**. La nécrose est un processus non physiologique qui résulte d'une lésion aiguë (comme par exemple une ischémie brutale). Les cellules nécrotiques se lysent et libèrent leurs constituants cytoplasmiques et nucléaires dans l'environnement, déclenchant ainsi une réaction inflammatoire. Les cellules subissant l'apoptose se rétractent, se désolidarisent des autres cellules, se condensent, fragmentent leur chromatine, et les débris cellulaires se rassemblent sous forme de petits corps apoptotiques. Les corps apoptotiques sont phagocytés par les macrophages et n'entraînent pas de réaction inflammatoire.

La mort cellulaire par apoptose s'observe au cours du développement du système nerveux central car il existe un trop-plein de neurones synthétisés par rapport à ceux qui survivront chez l'adulte (voir Chapitre 8). Les granulocytes matures du sang périphérique ont une durée de vie d'un jour ou deux avant de subir le processus d'apoptose. La sélection clonale des lymphocytes T dans le thymus (pour éliminer les lymphocytes réagissant contre les antigènes du « soi » ; voir Chapitre 10) et les réponses immunitaires à médiation cellulaire font intervenir l'apoptose.

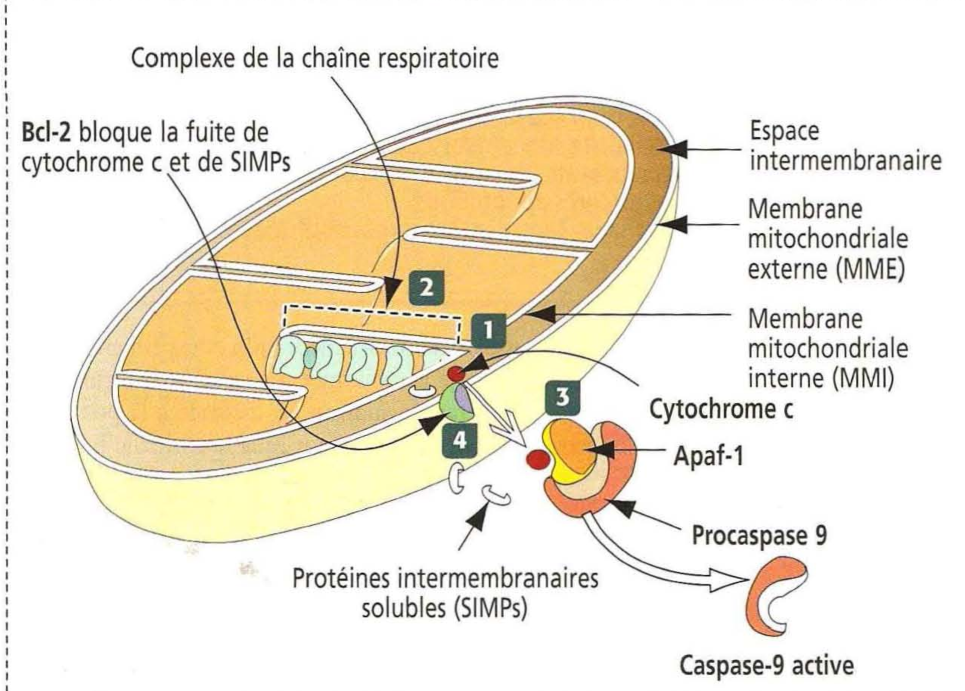
Les mécanismes génétique et moléculaire de l'apoptose furent découverts à la fin des années 80 à partir d'études d'un ver nématode appelé *Cænorhabditis elegans*, chez qui 131 cellules précisément meurent et 959 persistent. Il existe quatre étapes séquentielles dans l'apoptose :

1. L'engagement vers la mort cellulaire induit par des facteurs extra ou intracellulaires.
2. La mort ou l'exécution de la cellule par activation de protéases intracellulaires appelées **caspases** (pour **cystein-aspartic acid-specific proteases**).
3. La phagocytose des corps apoptotiques par des macrophages.
4. La dégradation lysosomale des corps apoptotiques.

Le facteur **Fas** (encore appelé APO-1 ou CD95) est une protéine de la membrane cellulaire appartenant à la **famille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale** (*tumor necrosis factor*, **TNF**). Un ligand, appelé **ligand de Fas**, initie la mort cellulaire programmée en se fixant sur le **récepteur Fas** et déclenche une cascade de signalisation cellulaire représentée par l'activation séquentielle de **procaspases** en **caspases actives**. Les caspases

Figure 3-13

Rôle des mitochondries dans l'apoptose



Rôle du cytochrome c dans l'apoptose

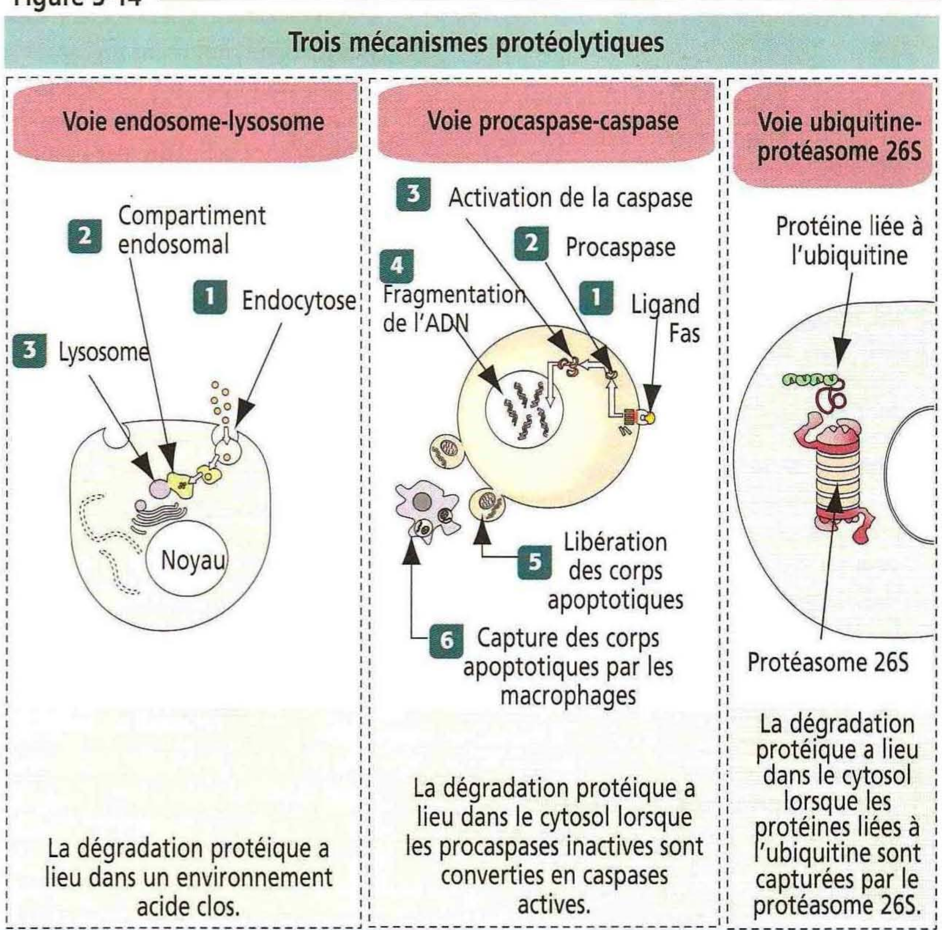
1 Le cytochrome c se localise entre la MME et la MMI et constitue un composant essentiel de la chaîne respiratoire mitochondriale.

2 Le cytochrome c transporte les électrons entre les complexes III et IV de la chaîne respiratoire. S'il n'y a pas de cytochrome c, le flux d'électrons s'arrête et la synthèse d'ATP ne se fait pas.

3 Au cours de l'apoptose, **le cytochrome c est libéré à travers la MME et interagit avec la protéase d'apoptose activant le facteur 1 (Apaf-1)**, qui active la procaspase-9. La caspase-9 active d'autres caspases, provoquant la dégradation protéolytique de la cellule.

4 **Bcl-2 bloque la libération de cytochrome c et des protéines intermembranaires solubles (SIMPs).**

Figure 3-14



clivent deux enzymes de réparation de l'ADN (la **poly-ADP-ribose polymérase [PARP]** et l'ADN-protéine kinase), et la fragmentation totale de la chromatine se produit.

De plus, la protéine **Bax** induit la libération de **cytochrome c** mitochondrial dans le cytosol où il active des protéases apoptotiques supplémentaires. L'effet lésionnel de Bax sur la cellule est bloqué par la fixation de la protéine **bcl-2** sur Bax (Figure 3-13).

L'apoptose s'observe dans le rejet de greffe, dans un certain nombre de maladies auto-immunes, dans la dégénérescence nerveuse, dans les cardiopathies et dans les cancers (syndromes lymphoprolifératifs).

Les produits des gènes impliqués dans la régulation et la mise en oeuvre de l'apoptose sont des cibles potentielles pour le diagnostic et le traitement des processus pathologiques.

Trois mécanismes cellulaires essentiels sont impliqués dans la protéolyse

En plus de la **voie procaspase-caspase** activée par un ligand Fas (voir Figure 3-12), la dégradation intracellulaire de protéines résiduelles ou mal déployées (**protéolyse**) peut survenir selon la **voie classique endosome-lysosome** (voir Figure 2-19) et la **voie ubiquitine-protéasome** (Figure 3-14). Nous avons vu que le processus endosomal-lysosomal intervenait à l'intérieur d'un compartiment acide limité par une membrane. En revanche, la voie procaspase-caspase et la voie ubiquitine-protéasome réalisent la protéolyse dans le cytosol.

La voie ubiquitine-protéasome comprend deux étapes successives :

1. L'attachement d'une chaîne de molécules d'ubiquitine sur un substrat protéique par une cascade enzymatique.
2. La dégradation des protéines cibles par le **protéasome 26S**.

Le protéasome 26S est une protéase géante (~2 000kDa) multimérique présente dans le noyau et le cytoplasme. Structurellement, le protéasome 26S est constitué d'une partie centrale en forme de tonneau coiffée par deux structures qui reconnaissent les protéines liées à l'ubiquitine. La dégradation protéique a lieu dans un compartiment de la partie centrale en forme de tonneau. Les protéines dégradées par le protéasome 26S comprennent les molécules impliquées dans la régulation du cycle cellulaire (cyclines), les facteurs de transcription, et l'ensemble des antigènes impliqués dans l'activation des réponses inflammatoires et immunitaires.

Proto-oncogènes et oncogènes

Un proto-oncogène est un gène normal codant pour une protéine régulatrice du cycle cellulaire, de la différenciation cellulaire ou d'une voie de signalisation cellulaire. Les protéines proto-oncogèniques imitent les facteurs de croissance, les récepteurs hormonaux, les protéines G, les enzymes intracellulaires et les facteurs de transcription.

Un **oncogène** est un **proto-oncogène ayant subi une mutation** qui code pour une **oncoprotéine** capable d'interrompre le cycle cellulaire normal et de provoquer un cancer.

Les proto-oncogènes et les oncogènes sont désignés par un **nom de trois lettres en italique**. Un oncogène présent dans un virus est doté du préfixe **v**. Un proto-oncogène présent dans une cellule a le préfixe **c**.

Une protéine codée par un proto-oncogène ou par un oncogène a la même appellation en trois lettres que le proto-oncogène ou l'oncogène correspondant. Cependant, les lettres ne sont pas écrites en italique et la première lettre est en majuscule.

Les **anti-oncogènes** sont également appelés **gènes suppresseurs de tumeur**. Une perte d'activité d'un gène suppresseur de tumeur entraîne des conséquences dans l'activation constitutive de la croissance cellulaire.

Proto-oncogènes et oncogènes

Les gènes qui induisent un cancer sont appelés **oncogènes** (Gr. *onkos*, masse ; *genos*, naissance). La plupart des oncogènes viennent de **proto-oncogènes** (Gr. *protos*, premier). Les proto-oncogènes sont impliqués dans **quatre mécanismes régulateurs fondamentaux de la croissance cellulaire** par l'expression de :

1. Facteurs de croissance.
2. Récepteurs de facteurs de croissance.
3. Molécules de transduction de signal.
4. Facteurs de transcription nucléaires.

Un oncogène résulte de la mutation d'un proto-oncogène. Les oncogènes expriment en permanence des produits actifs aboutissant à une croissance et à une différenciation cellulaires incontrôlées. Une cellule est dite **transformée** lorsqu'elle passe d'une croissance contrôlée à une croissance incontrôlée.

Bien que la plupart des virus animaux détruisent les cellules qu'ils infectent, plusieurs types d'entre eux sont capables d'entraîner une infection à long terme, dans laquelle la cellule n'est pas tuée. Cet état d'équilibre virus-cellule hôte perpétue l'information virale dans la cellule, habituellement par insertion directe dans l'ADN cellulaire.

Les premiers oncogènes identifiés le furent à partir de l'étude des **rétrovirus**. Tous les animaux vertébrés, y compris l'homme, héritent de gènes en relation avec des gènes rétroviraux et les transmettent à leur descendance. On les appelle **provirus endogènes**, tandis que ceux qui infectent une cellule sont appelés **provirus exogènes**.

Les virus liés au cancer isolés de chaque espèce animale vertébrée induisent une grande variété de tumeurs et appartiennent à plusieurs classes de virus : des **virus tumoraux à ARN**, appelés **rétrovirus**, et des **virus tumoraux à ADN**, incluant les **polyomavirus**, les **papillomavirus**, les **adénovirus** et les **herpèsvirus**.

Les rétrovirus et les polyomavirus ont été particulièrement étudiés car ils sont le support d'un ou deux gènes ayant des propriétés inductrices de tumeurs spécifiques : on les appelle également **virus oncogènes** ou **oncovirus**. Les rétrovirus et les polyomavirus, comme les gènes cellulaires, peuvent subir des mutations. Un tel groupe de mutants du **virus du sarcome de Rous** (RSV ; espèce d'origine : le poulet) a été très utile pour déterminer le rôle du gène **viral** v-*src*. Les séquences « *src-like* » des cellules normales constituent un gène **cellulaire** appelé c-*src*, un proto-oncogène.

Le *src* **viral** dérive directement du *src* **cellulaire**. Un précurseur de RSV semble avoir acquis une copie du c-*src* au cours de l'infection d'une cellule de poulet. Le RSV qui en résulte a manipulé son gène importé pour transformer les cellules infectées ultérieurement.

c-src est inoffensif mais le v-src qui lui est relativement proche provoque des tumeurs et transforme les cellules infectées par RSV. Un fibroblaste de poulet infecté produit environ 50 fois plus d'ARN et de protéine src qu'un fibroblaste non infecté qui ne contient qu'un gène c-*src*. Le gène c-*src* acquit une grande importance lorsque l'on découvrit que beaucoup d'autres rétrovirus étaient le support d'oncogènes, souvent différents de v-*src*. Chacun de ces gènes dérive également d'un précurseur cellulaire normal, distinct.

La classification des gènes en proto-oncogènes est fondée sur la compréhension que les formes mutantes de ces gènes participent au développement d'un cancer. Néanmoins, les proto-oncogènes assurent différentes fonctions biochimiques dans le contrôle de la croissance et du développement cellulaires normaux. Ils peuvent également subir une série de mutations qui les transforment en gènes dominants capables d'induire des cancers en l'absence de virus.

Les proto-oncogènes peuvent en réalité être mutés au niveau de leur chromosome natif. Rappelons quelques caractères du cycle cellulaire des rétrovirus (Figure 3-15) : dans les étapes initiales de l'infection, l'**ARN viral est copié en ADN** par une enzyme virale, la **transcriptase réverse**. Une fois synthétisée, la molécule d'ADN viral est transportée dans le noyau et insérée au hasard, comme pour un **provirus**, au niveau de n'importe quel site accessible de l'ADN chromosomique de l'hôte. Les provirus contiennent des signaux régulant leurs propres gènes viraux, mais de tels signaux peuvent être transmis au proto-oncogène, l'obligeant à produire des quantités d'ARN et de protéine supérieures à la normale.

Certains oncogènes et protéines suppresseurs de tumeur sont liés à des cancers chez l'homme

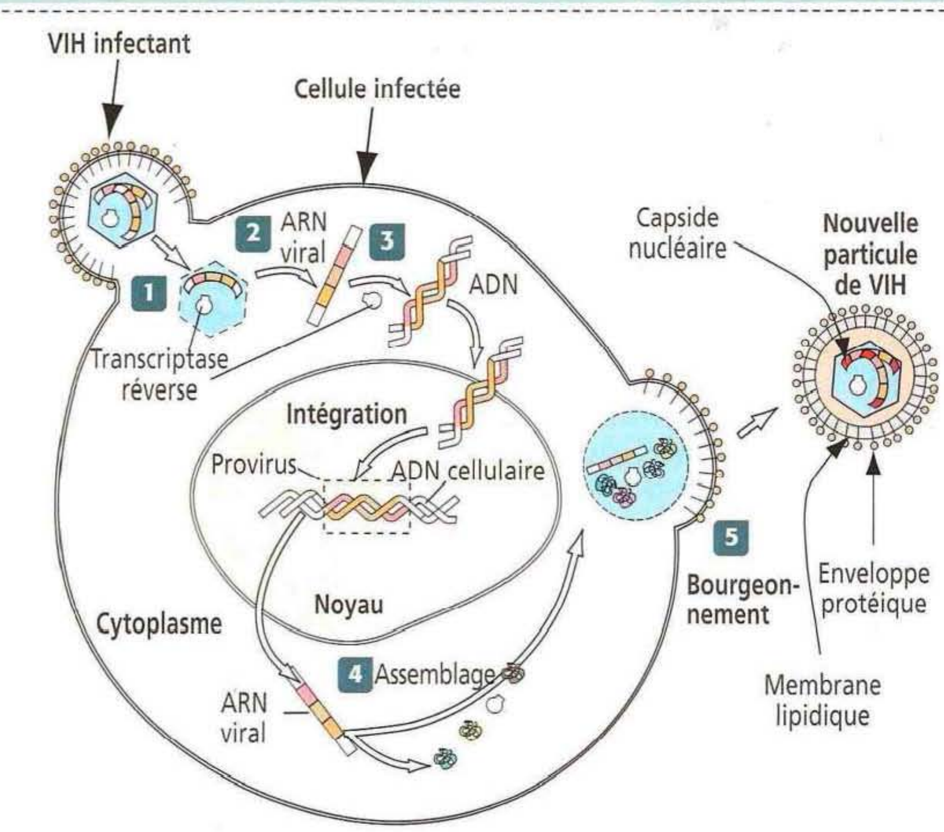
Leucémie myéloïde chronique : Le proto-oncogène ***c-abl*** transloqué du chromosome 9 au chromosome 22 (appelé chromosome Philadelphie) code pour une protéine de fusion ayant une activité constitutive de tyrosine-kinase.

Lymphome de Burkitt : Le proto-oncogène ***c-myc*** est transloqué du chromosome 8 au chromosome 14. Cette translocation place le *c-myc* sous le contrôle d'un locus d'immunoglobuline actif (gène de chaîne lourde d'immunoglobuline, Cm) et le détache de ses éléments régulateurs normaux. Le lymphome de Burkitt est endémique dans certaines régions d'Afrique et affecte principalement les enfants et les jeunes adultes. Il atteint généralement l'un ou l'autre des maxillaires. Il est sensible à la chimiothérapie.

p53 : L'inactivation de cette **protéine suppresseur de cancer**, un facteur de transcription exprimé en réponse à une lésion de l'ADN (Figure 1-52), est retrouvée dans 50 à 60 % des cancers chez l'homme. L'inactivation de la p53 permet la progression de cellules contenant un ADN endommagé à travers le cycle cellulaire.

Figure 3-15

Cycle de reproduction du VIH



1 Le cycle vital d'un rétrovirus commence lorsque le virus se fixe sur une cellule, y pénètre et introduit son matériel génétique (ARN) et ses protéines dans le cytoplasme.

2 Le génome d'un rétrovirus typique inclue trois régions codantes : **gag**, **pol** et **env**, respectivement spécifiques des protéines du cœur viral, de l'enzyme **transcriptase réverse** et des constituants de l'enveloppe virale.

3 Dans le cytoplasme, la transcriptase réverse convertit l'ARN viral en ADN ; ce dernier est ensuite inséré dans l'ADN cellulaire. Ce processus est appelé **intégration**.

4 L'ADN du provirus dirige la synthèse de protéines virales et d'ARN.

5 Les protéines entourent l'ARN, formant de nouvelles particules virales qui bourgeonnent à partir de la cellule.

Les cellules infectées par le RSV produisent une protéine de 60 kDa. Cette protéine a été reconnue comme le produit utilisé par le **gène v-*src*** pour transformer les cellules. Elle a été appelée **p60**$^{v\text{-}src}$. Cette protéine peut fonctionner comme une **protéine-kinase** et, dans une cellule vivante, de nombreuses protéines peuvent être phosphorylées par une activité **Src kinase**. Les cibles de la phosphorylation sont les résidus **tyrosine**.

La transformation cellulaire par l'oncogène v-*src* entraîne la formation d'une quantité décuplée de phosphotyrosine dans les protéines cellulaires cibles, localisées uniquement au niveau de la face interne de la **membrane cellulaire**. De nombreuses autres protéines codées par des proto-oncogènes ou impliquées dans le contrôle de la croissance cellulaire fonctionnant comme la protéine Src, par exemple les protéine-kinases, sont souvent spécifiques de la tyrosine.

4. TISSU CONJONCTIF

Classification

Le tissu conjonctif représente le réseau de **soutien** et de **communication** (ou **chorion**) de tous les autres tissus de l'organisme. Le tissu conjonctif est constitué de **cellules** et d'une **matrice extracellulaire** (MEC). La MEC est formée d'un assemblage de **collagènes**, de glycoprotéines de nature non collagène et de **protéoglycanes** (**substance fondamentale**) entourant les cellules du tissu conjonctif. Les cellules du tissu conjonctif jouent un rôle important dans le **stockage des métabolites**, dans les **réponses immunitaire et inflammatoire**, et dans la **réparation tissulaire après une lésion**.

Contrairement aux cellules épithéliales, qui sont presque toujours dépourvues de matériel intercellulaire, **les cellules conjonctives sont largement séparées les unes des autres par les constituants de la MEC**. De plus, les cellules épithéliales ne possèdent pas de vascularisation sanguine ou lymphatique directe, alors que les cellules conjonctives sont en contact direct avec les vaisseaux sanguins et lymphatiques et les nerfs.

Il existe trois classes principales de tissu conjonctif (Figure 4-1) : le **tissu conjonctif embryonnaire**, le **tissu conjonctif commun** et le **tissu conjonctif spécialisé**.

Le **tissu conjonctif embryonnaire** est un tissu lâche formé au cours de la phase précoce du développement de l'embryon. Ce type de tissu conjonctif, retrouvé principalement au niveau du **cordon ombilical**, est essentiellement constitué d'une **MEC hydrophile** de consistance gélatineuse. Du fait de cette consistance, on l'appelle également **tissu conjonctif mucoïde** ou **gelée de Wharton**.

Le **tissu conjonctif commun** se caractérise par une diversité structurale considérable car **les proportions de cellules par rapport aux fibres et à la substance fondamentale varient beaucoup selon les tissus**. C'est sur ce rapport cellules/MEC variable que repose la sous-classification du tissu conjonctif commun en deux catégories :

1. Le **tissu conjonctif lâche** (ou **aréolaire**).
2. Le **tissu conjonctif dense**.

Le **tissu conjonctif lâche** contient **plus de cellules que de fibres de collagène** et se retrouve en général au niveau de la **muqueuse** et de la **sous-muqueuse** de divers organes et autour des vaisseaux sanguins, des nerfs et des muscles. Ce type de tissu conjonctif est de dissection facile pour les anatomistes, les pathologistes et les chirurgiens.

Le **tissu conjonctif dense** contient **plus de fibres de collagène que de cellules**. Lorsque les fibres de collagène sont **orientées de façon systématisée** — comme dans les [illegible] **régulier**. Lorsque les fibres de collagène sont **disposées au hasard** — comme dans le derme — le tissu est appelé **tissu conjonctif dense irrégulier**.

De plus, les **fibres de réticuline** et les **fibres élastiques** prédominent dans le tissu conjonctif irrégulier.

Le **tissu conjonctif réticulaire** contient des **fibres de réticuline** qui forment le tissu de soutien des organes lymphoïdes (comme par exemple les **ganglions lymphatiques** et la **rate**), la moelle osseuse hématopoïétique et le foie. Ce type de tissu conjonctif constitue un réseau délicat permettant la circulation des cellules et des fluides.

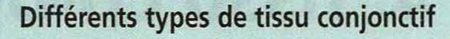
Le **tissu conjonctif élastique** contient des **fibres élastiques** irrégulièrement disposées dans les ligaments de la colonne vertébrale ou les **constituants** ou **tuniques** de la paroi de l'aorte. Ce type de tissu conjonctif est doué d'**élasticité**.

Le **tissu conjonctif spécialisé** regroupe des types de tissu conjonctif dotés de **propriétés spécifiques** que l'on n'observe pas au niveau du tissu conjonctif embryonnaire ou commun. Il existe quatre types de tissu conjonctif spécialisé (Figure 4-2) :

1. Le **tissu adipeux**.
2. Le **cartilage**.
3. L'**os**.
4. Le **tissu hématopoïétique (moelle osseuse)**.

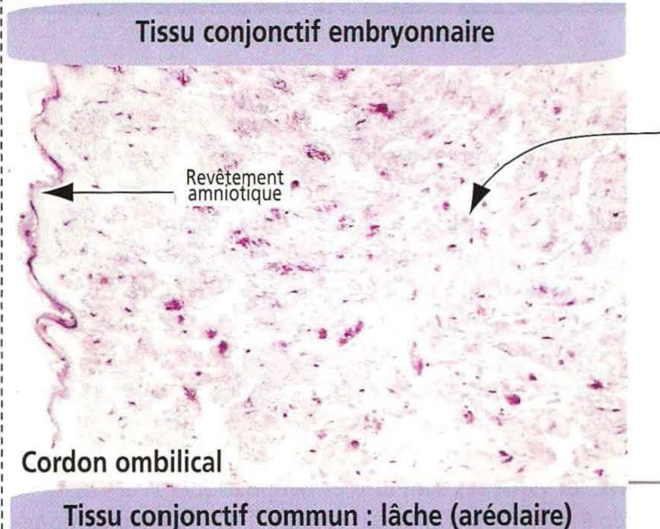
Le **tissu adipeux** contient plus de cellules (appelées **adipocytes**) que de fibres de collagène et de substance fondamentale. Ce type de tissu conjonctif représente la principale réserve d'énergie de l'organisme.

Figure 4-1



Différents types de tissu conjonctif

Tissu conjonctif embryonnaire



Le **tissu conjonctif embryonnaire** contient une abondante matrice extracellulaire riche en **protéoglycanes**.

On y trouve également, en moindre quantité, des fibres de collagène et de réticuline. Les fibroblastes fusiformes et étoilés sont largement espacés et entourés de matrice extracellulaire.

Le tissu conjonctif embryonnaire est présent dans le **cordon ombilical (gelée de Wharton)** et dans la **pulpe des dents en développement**.

Tissu conjonctif commun : lâche (aréolaire)

Noyau ovalaire d'un **fibroblaste**

Les **fibres élastiques** sont fines, rectilignes et ramifiées

Les **faisceaux de collagène** sont épais et ondulés

Mésentère

Le **tissu conjonctif commun** peut être **lâche** ou **dense**. Le **tissu conjonctif dense** peut être subdivisé en type **régulier ou irrégulier** en fonction de la disposition des fibres de collagène.

Le **tissu conjonctif lâche** (**aréolaire**) contient de grandes quantités de fibres élastiques et de faisceaux de collagène inclus dans la substance fondamentale.

On reconnaît les **fibroblastes** à leur noyau ovalaire. On peut également observer des **mastocytes**, des **macrophages** et des **capillaires sanguins** (non visibles sur la photographie).

Deux types de fibres sont présents : des **fibres élastiques** et des **faisceaux de collagène**.

Tissu conjonctif commun : dense irrégulier

Noyau ovalaire d'un **fibroblaste**

Les **faisceaux de collagène** sont épais, ondulés et disposés de façon irrégulière

Derme

Le **tissu conjonctif dense irrégulier**, que l'on retrouve entre autres dans le **derme** et dans la **sous-muqueuse du tube digestif**, contient des faisceaux de fibres de collagène grossiers, épais et entrelacés, disposés irrégulièrement.

Les **fibroblastes** sont dispersés, séparés par les faisceaux de collagène, et reconnaissables à leur noyau ovalaire.

On peut également observer des **mastocytes**, des **macrophages** et des **vaisseaux sanguins** (non visibles sur la photographie).

Tissu conjonctif commun : dense régulier

Muscle strié

Faisceaux de collagène disposés de façon régulière

Noyau ovalaire d'un **fibrocyte** comprimé par les faisceaux de collagène régulièrement alignés

Tendon

On observe du **tissu conjonctif dense régulier** au niveau des **tendons** et des **ligaments**.

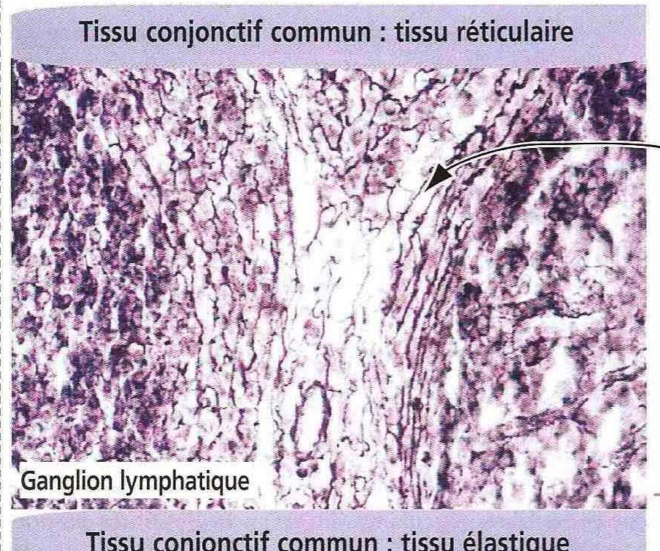
Ce type de tissu conjonctif commun est constitué de **faisceaux de collagène orientés parallèlement et régulièrement, séparés par des alignements de fibrocytes**.

Les noyaux des fibrocytes apparaissent sous forme de lignes sombres et on ne peut distinguer leur cytoplasme en microscopie optique.

Figure 4-2

Différents types de tissu conjonctif

Tissu conjonctif commun : tissu réticulaire



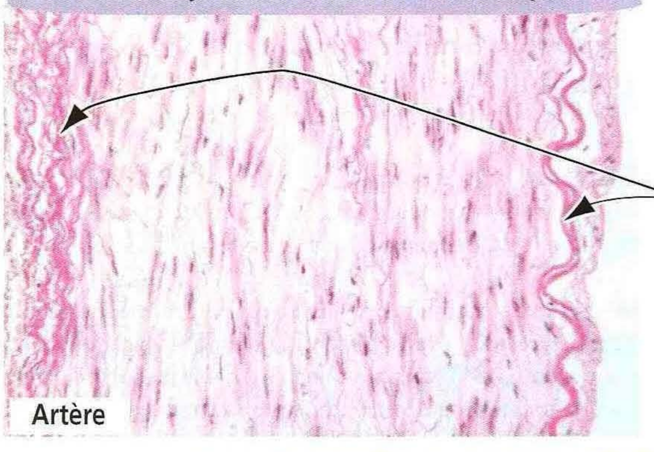
Des **fibres de réticuline** (collagène de type III) peuvent être mises en évidence dans le tissu de soutien de ce ganglion lymphatique après imprégnation par des **sels d'argent**. Les fibres de réticuline sont **argyrophiles**.

Le **tissu conjonctif réticulaire** est un tissu conjonctif commun dans lequel les **fibres de réticuline** sont prédominantes. Le **tissu conjonctif réticulaire est caractéristique du tissu lymphoïde**.

Les **fibres de réticuline**, synthétisées par des fibroblastes (également appelés **cellules réticulaires**), sont des structures fines et ramifiées.

Les fibres de réticuline forment un réseau dans lequel sont incluses les cellules lymphoïdes.

Tissu conjonctif commun : tissu élastique

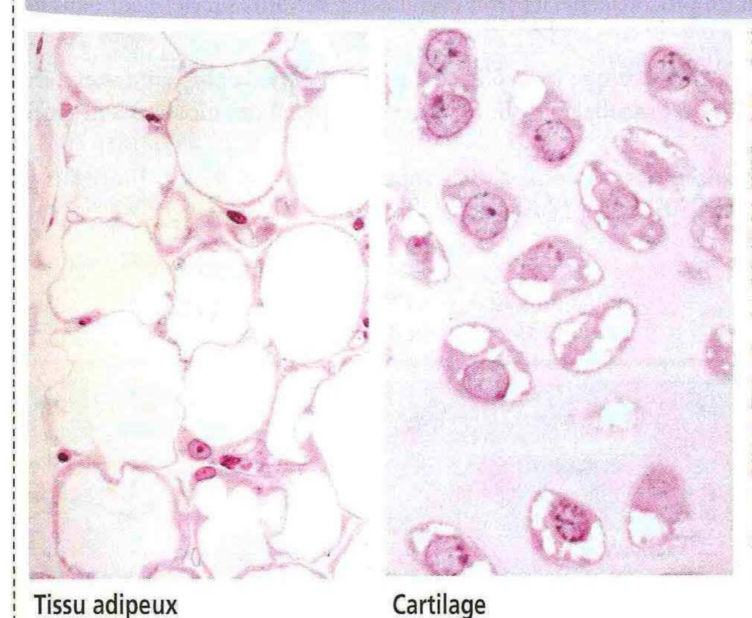


Les **fibres élastiques** se disposent en couches concentriques discontinues dans la paroi de cette artère. Sur cette coupe, les lames élastiques apparaissent comme des bandes épaisses colorées en rose.

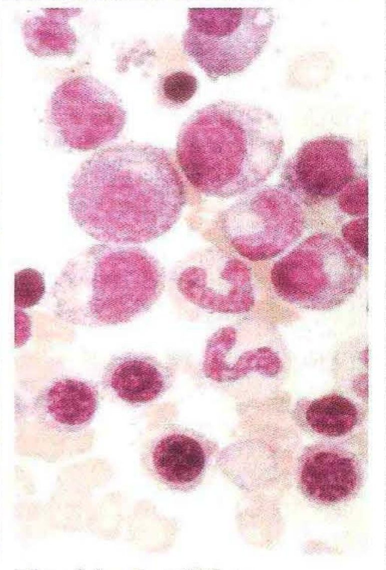
Le **tissu conjonctif élastique** est un type de tissu conjonctif commun dans lequel les **fibres élastiques** prédominent. Le **tissu conjonctif élastique est caractéristique des parois des gros vaisseaux sanguins** et des **ligaments**.

Les **fibres élastiques de la paroi d'un vaisseau sanguin**, synthétisées par des **cellules musculaires lisses**, forment des **lamelles discontinues** ou **membranes** disposées de manière concentrique autour de la lumière.

Tissu conjonctif spécialisé



Tissu adipeux — Cartilage — Os



Tissu hématopoïétique

Le **tissu hématopoïétique** s'observe dans la moelle de certains os. Il sera étudié en détail ultérieurement (voir Chapitre 6).

Le **cartilage** et l'**os** correspondent également à des **formes spécialisées de tissu conjonctif** mais sont traditionnellement étudiés à part. Le cartilage et l'os sont des tissus conjonctifs denses constitués de cellules et de substance fondamentale spécifiques. Ils diffèrent principalement du fait de la **non calcification de la MEC** du cartilage alors que **celle de l'os est calcifiée.** Ces deux types de tissu conjonctif spécialisé assurent un rôle

de soutien du poids corporel et des fonctions mécaniques qui seront détaillées plus loin (voir Cartilage et Os).

Répartition des principaux types de collagène

Collagène de type I
Présent dans les **os**, les **tendons**, la **dentine** et la **peau** sous forme de bandes de fibres dont la périodicité transversale est de 64 nm. Ce type de collagène est responsable de la force de tension.

Collagène de type II
Observé dans le **cartilage hyalin** et le **cartilage élastique**, sous forme de fibrilles plus fines que celles du collagène de type I.

Collagène de type III
Présent dans la **lamine réticulaire des membranes basales**, comme constituant des fibres de réticuline. C'est le premier type de collagène synthétisé lors de la cicatrisation ; il est ensuite remplacé par du collagène de type I.

Les fibres de réticuline peuvent être mieux caractérisées après imprégnation par des sels d'argent car elles sont **argyrophiles** (Gr. *argyros*, argent). Les fibres de réticuline — et de collagène en général — sont des glycoprotéines qui peuvent être mises en évidence par une **réaction au PAS** du fait de leur contenu en hydrates de carbone.

L'imprégnation argentique est un outil précieux pour la caractérisation d'anomalies de répartition des fibres de réticuline dans les altérations pathologiques des organes lymphoïdes.

Collagène de type IV
Présent dans la **lame basale**. Ce type de collagène ne forme pas de faisceaux. Des molécules de collagène de type IV individuelles se fixent sur l'un des sites de liaison de la laminine à ce type de collagène.

Collagène de type V
Observé dans le **revêtement amniotique** et le **tissu de soutien** du fœtus, et dans les gaines des muscles et des tendons. **Ce type de collagène ne forme pas de fibrilles en bandes.**

Constituants cellulaires du tissu conjonctif

Les quatre principaux types cellulaires du tissu conjonctif sont le **fibroblaste**, le **macrophage**, le **mastocyte** et le **plasmocyte**.

En microscopie optique, le **fibroblaste** apparaît comme une cellule fusiforme pourvue d'un noyau elliptique. Son cytoplasme est très fin et en général invisible à ces grossissements. En **microscopie électronique**, le fibroblaste exprime les caractéristiques essentielles d'une cellule sécrétrice de protéine : un réticulum endoplasmique rugueux bien développé et un appareil de Golgi.

Le **fibroblaste synthétise et sécrète en permanence des protéoglycanes et des glycoprotéines matures ainsi que les molécules précurseurs de divers types de collagène et d'élastine.** On trouve différents types de protéines collagènes et de protéoglycanes parmi les composants de la **membrane basale**. Comme vous vous le rappelez, on observe du **collagène de type IV** dans la **lamine basale** et du **collagène de type III** dans la **lamine réticulaire**, au niveau des **fibres de réticuline**. Les protéoglycanes de type héparane sulfate et la fibronectine, une glycoprotéine, sont deux autres produits du fibroblaste constituant la membrane basale. La protéine collagène est un constituant des fibres de collagène et des fibres réticulaires. En revanche, les fibres élastiques n'en contiennent pas.

Synthèse, sécrétion et assemblage du collagène

La synthèse du collagène débute dans le réticulum endoplasmique rugueux (RER) selon la voie classique de synthèse des protéines destinées à être libérées hors de la cellule (Figure 4-3).

Le **précurseur du collagène** est synthétisé **avec un peptide signal** et libéré sous forme de **procollagène** à l'intérieur des citernes du RER. Le **procollagène** est constitué de trois chaînes polypeptidiques α, **débarrassées** du peptide signal, assemblées en **triple hélice.**

Dans le collagène, on retrouve classiquement de l'**hydroxyproline** et de l'**hydroxylysine. L'hydroxylation des résidus proline et lysine survient dans le RER** et nécessite de l'**acide ascorbique** (vitamine C) comme cofacteur. Dans le scorbut, la cicatrisation d'une blessure se fait de manière inadéquate du fait d'une carence en vitamine C.

L'emballage et la sécrétion du procollagène se font dans l'appareil de Golgi. Après la sécrétion du procollagène, les trois évènements suivants surviennent dans l'espace extracellulaire :

1. **Dégradation enzymatique** (procollagène-peptidase) **de la plupart des extrémités non hélicoïdales du procollagène** pour donner naissance à des **molécules de tropocollagène** soluble.
2. **Auto-agrégation des molécules de tropocollagène** selon un processus de chevauchement pour former des **fibrilles de collagène.**

Caractéristiques des collagènes

Les collagènes contiennent au moins un domaine en triple hélice.

Dans le collagène fibrillaire (types I, II, III et V), la molécule complète contient seulement une triple hélice qui occupe presque toute la longueur de la molécule.

Dans les autres types de collagène, comme le collagène de type IV ou les collagènes dits **FACIT** (pour ***fibril associated collagens with interrupted triple helices*** ; collagène de types IX, XII et XIV), plusieurs segments en triple hélice sont séparés par des domaines non hélicoïdaux.

Les collagènes forment des agrégats (fibrilles, filaments, faisceaux), indépendants ou associés à la substance fondamentale.

Différents types de collagène

La cellule appelée **cellule réticulaire** est un fibroblaste qui synthétise des fibres de réticuline, contenant du collagène de type III. Les fibres réticulaires forment le tissu de soutien de la moelle osseuse et des organes lymphoïdes.

L'ostéoblaste dans l'os, le chondroblaste dans le cartilage et **l'odontoblaste dans la dent, synthétisent également du collagène.** Ces types cellulaires sont des équivalents de fibroblastes dans leur tissu respectif. Ainsi, la synthèse de collagène n'est pas limitée au fibroblaste du tissu conjonctif. De fait, **les cellules épithéliales produisent du collagène de type IV.**

Un fibroblaste est capable de synthétiser simultanément du collagène de plusieurs types.

Les cellules musculaires lisses, que l'on trouve dans la paroi des artères, dans l'intestin, dans l'arbre respiratoire et dans l'utérus, **peuvent synthétiser du collagène de types I et III.**

Figure 4-3

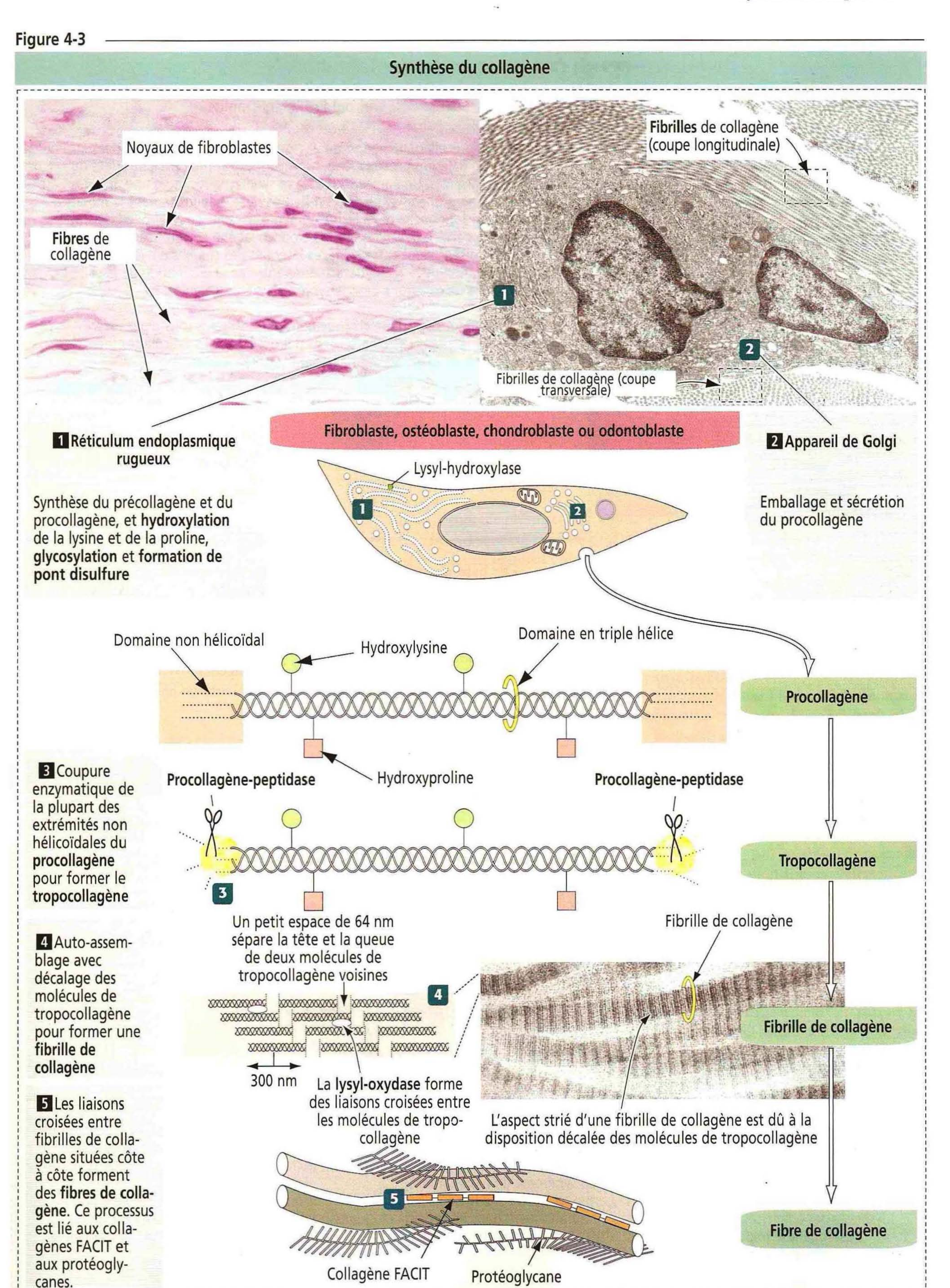
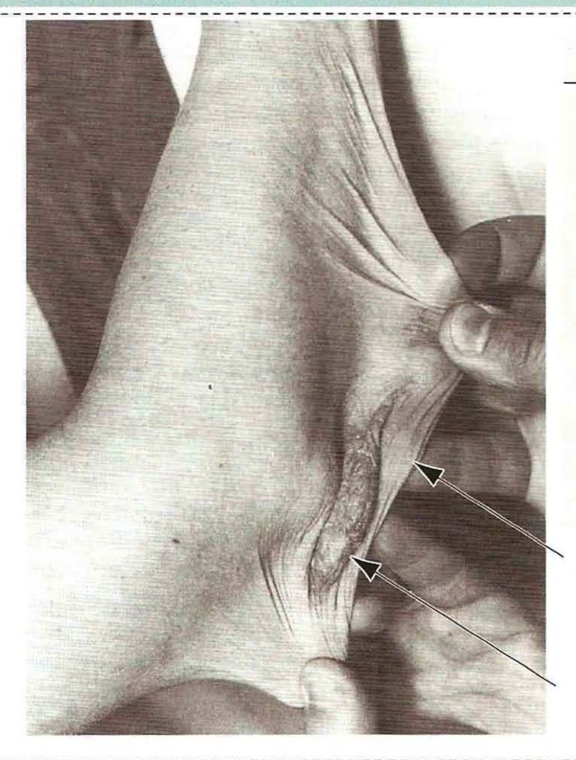

Synthèse du collagène
Noyaux de fibroblastes
Fibres de collagène
Fibrilles de collagène (coupe longitudinale)
1
2
Fibrilles de collagène (coupe transversale)
1 Réticulum endoplasmique rugueux
Synthèse du précollagène et du procollagène, et hydroxylation de la lysine et de la proline, glycosylation et formation de pont disulfure
Fibroblaste, ostéoblaste, chondroblaste ou odontoblaste
Lysyl-hydroxylase
2 Appareil de Golgi
Emballage et sécrétion du procollagène
Domaine non hélicoïdal
Hydroxylysine
Domaine en triple hélice
Procollagène
Hydroxyproline
3 Coupure enzymatique de la plupart des extrémités non hélicoïdales du procollagène pour former le tropocollagène
Procollagène-peptidase
Procollagène-peptidase
Tropocollagène
Un petit espace de 64 nm sépare la tête et la queue de deux molécules de tropocollagène voisines
Fibrille de collagène
4 Auto-assemblage avec décalage des molécules de tropocollagène pour former une fibrille de collagène
300 nm
La lysyl-oxydase forme des liaisons croisées entre les molécules de tropocollagène
Fibrille de collagène
L'aspect strié d'une fibrille de collagène est dû à la disposition décalée des molécules de tropocollagène
5 Les liaisons croisées entre fibrilles de collagène situées côte à côte forment des fibres de collagène. Ce processus est lié aux collagènes FACIT et aux protéoglycanes.
Collagène FACIT
Protéoglycane
Fibre de collagène

Figure 4-4

Pathologie du collagène : syndrome d'Ehlers-Danlos



Syndrome d'Ehlers-Danlos

Un déficit en **procollagène-peptidase** — responsable de l'élimination des extrémités non hélicoïdales du procollagène — provoque la formation de fibrilles de collagène anormales. Une autre forme de ce syndrome résulte d'une mutation du gène codant pour une enzyme, la **lysyl-hydroxylase**, impliquée dans la **modification post-translationnelle de la lysine en hydroxylysine**. La **lysyl-oxydase** stabilise la disposition décalée des molécules de tropocollagène en catalysant **la formation de liaisons croisées aldol entre les faces latérales des chaînes d'hydroxylysine**. Une hydroxylation de la lysine défectueuse entraîne la diminution de la solidité de la molécule de collagène dans le syndrome d'Ehlers-Danlos.

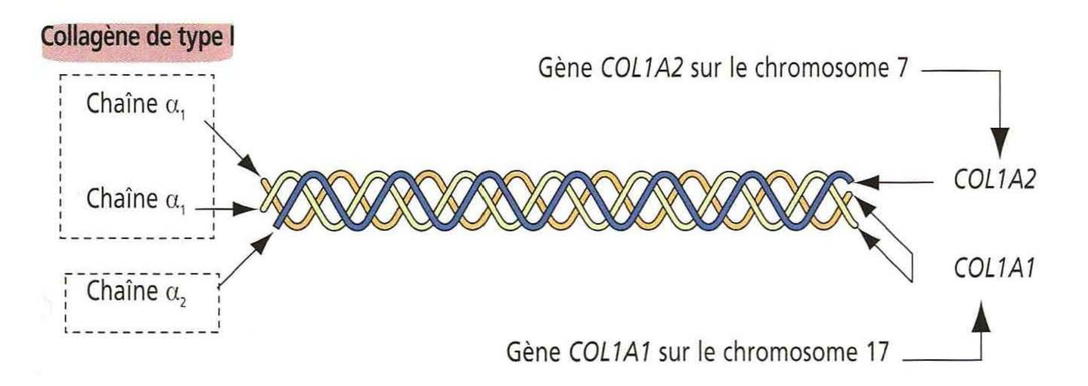
Ce syndrome peut se traduire cliniquement par différents sous-types sévères distincts dont la plupart se caractérisent par des **luxations articulaires** (hanche et autres grosses articulations) et une **hyperélasticité cutanée**.

3. Des **liaisons croisées entre les molécules de tropocollagène**, aboutissant à la formation de **fibres de collagène**. La **lysyl-oxydase** catalyse les liaisons croisées entre les molécules de tropocollagène.

Des groupes de fibres de collagène s'orientent selon le même axe pour former des **faisceaux de collagène**. La formation de ces faisceaux se fait sous le contrôle des protéoglycanes et d'autres glycoprotéines, incluant les **collagènes** FACIT, caractérisés par de courts segments en triple hélice séparés par des domaines non hélicoïdaux.

Figure 4-5

Pathologie du collagène : anomalies moléculaires



Symptômes cliniques associés aux anomalies du collagène

Une mutation des gènes ***COL1A1*** **et** ***COL1A2***, codant respectivement pour les chaînes $\alpha1$ et $\alpha2$ du collagène de type I, crée des sites de cassure de la région N-terminale de la molécule et interfère avec la conversion du procollagène en collagène. Ceci aboutit à une liaison croisée défectueuse et à une réduction importante de la force de tension des tendons (riches en collagène de type I). Cette mutation s'observe dans certaines formes cliniques du **syndrome d'Ehlers-Danlos**.

Le **syndrome de Strickler** se caractérise par une myopie, une hypoplasie du maxillaire inférieur et une arthrite associée à une dysplasie des épiphyses. Le collagène de type II est abondant dans le cartilage et l'humeur vitrée (œil). Le gène ***COL2A1*** est muté.

L'**ostéogenèse imparfaite** de type I est associée à une fragilité osseuse. Des mutations ponctuelles du gène ***COL1A1*** entraînent la réduction de la production de collagène de type I indispensable à une ossification normale.

Application clinique : le syndrome d'Ehlers-Danlos

Le syndrome d'Ehlers-Danlos se caractérise cliniquement par une **hyperélasticité de la peau** (Figure 4-4) et par une **hypermobilité** des articulations. Le déficit essentiel concerne le tissu conjonctif. Il existe plusieurs sous-types cliniques. On les classe en fonction de leur degré de sévérité et des mutations des gènes du collagène. Par exemple, la forme de type IV du syndrome d'Ehlers-Danlos — provoquée par une mutation du gène *COL3A1*— est associée à des altérations vasculaires sévères aboutissant au développement de varices et à des ruptures spontanées de grosses artères. Une anomalie de synthèse du collagène de type III, constituant principal de la paroi des vaisseaux sanguins, en est la principale responsable. Le type VII d'Ehlers-Danlos correspond à une luxation congénitale des hanches et à une hyperlaxité articulaire marquée. Des mutations des gènes *COL1A1* et *COL1A2* (Figure 4-5), codant pour le collagène de type I, entraînent la désintégration du site de clivage de l'extrémité N-terminale de la molécule et perturbe la conversion de procollagène en collagène chez certains individus.

Synthèse, sécrétion et assemblage des fibres élastiques

Comme pour le collagène, la synthèse des fibres élastiques fait intervenir à la fois le RER et l'appareil de Golgi (Figure 4-6).

Les fibres élastiques sont synthétisées par le **fibroblaste** (au niveau de la peau et des tendons), par le **chondroblaste**, par le **chondrocyte** (pour le cartilage élastique du pavillon de l'oreille, de l'épiglotte, du larynx et des trompes d'Eustache) et par les **cellules musculaires lisses** (dans les gros vaisseaux sanguins comme l'aorte et dans les voies respiratoires).

La proélastine, le précurseur de l'élastine, est sécrétée sous forme de **tropoélastine**. Dans le milieu extracellulaire, la tropoélastine interagit avec la **fibrilline** pour former des **fibres élastiques immatures** dont l'assemblage constitue les **fibres élastiques matures**. L'élastine contient deux acides aminés caractéristiques mais peu communs : la **desmosine** et l'**isodesmosine**. Ces acides aminés sont responsables de liaisons croisées entre les fibres élastiques matures et leur permettent de s'étirer et de se relâcher, comme des élastiques. Les **fibres élastiques ne contiennent pas de collagène**.

En microscopie optique, les fibres élastiques sont colorées en **noir** ou en **bleu foncé** par l'orcéine, un colorant naturel obtenu à partir de lichens.

En microscopie électronique, une coupe transversale d'une fibre élastique montre un axe central dense d'élastine entouré de microfibrilles contenant de nombreuses **glycoprotéines associées aux microfibrilles** (*microfibril-associated glycoproteins*, MAGPs) et de la **fibrilline**. La fibrilline est une glycoprotéine de 35 kDa.

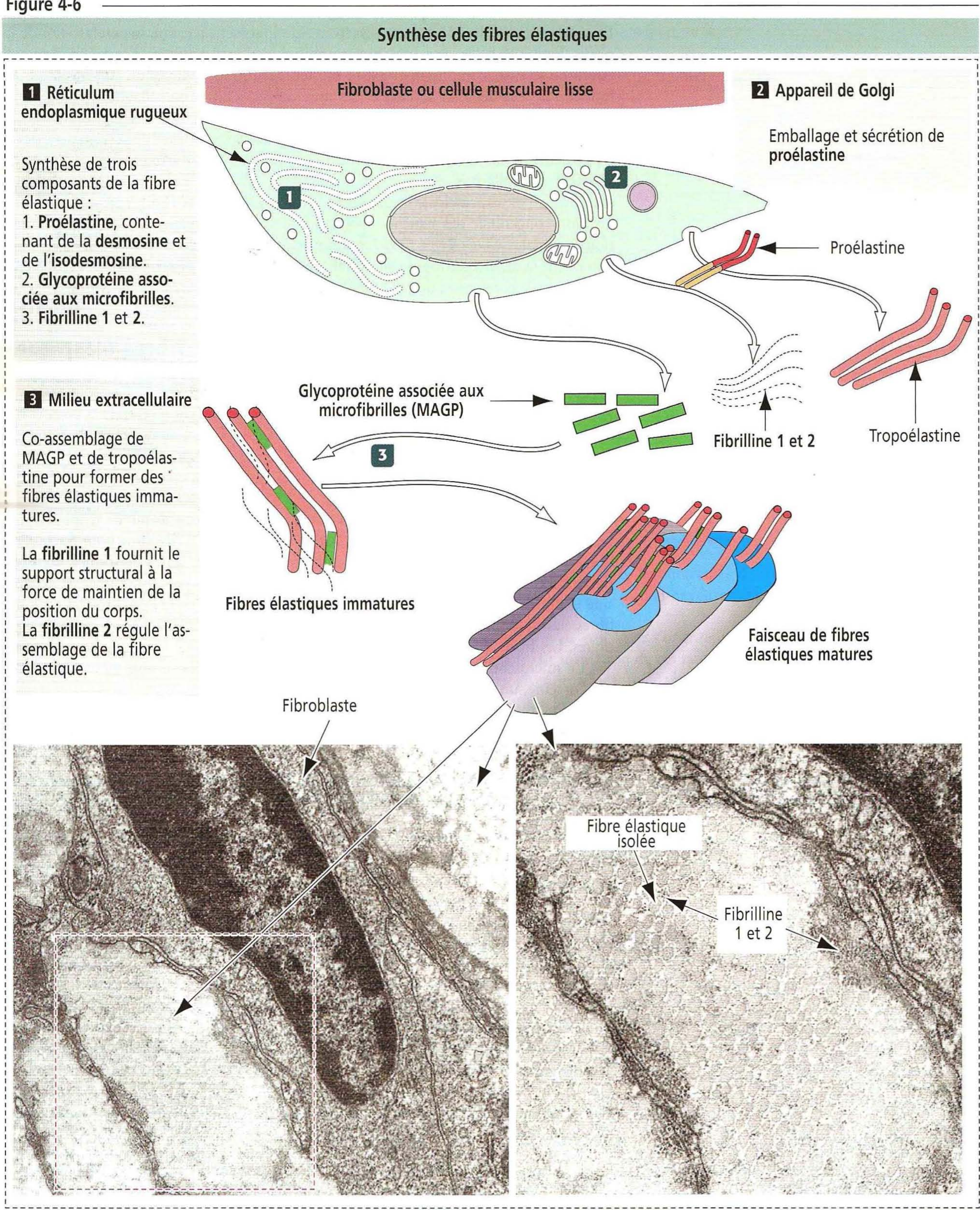
Application clinique : le syndrome de Marfan

Le **syndrome de Marfan** est une maladie autosomique dominante dans laquelle le tissu élastique est distendu. Les anomalies s'observent essentiellement au niveau de trois appareils : l'**œil**, le **squelette** et le **système cardiovasculaire**. Les **anomalies oculaires** incluent une **myopie** et une **luxation du cristallin** (*ectopia lentis*). Les **anomalies squelettiques** (Figure 4-7) se traduisent par des bras et des jambes longs et fins (**dolichosténomélie**), une cage thoracique en entonnoir (***pectus excavatum***), une scoliose et des doigts très allongés (**arachnodactylie**). Les anomalies cardiovasculaires mettent en jeu le pronostic vital. Les patients atteints du syndrome de Marfan présentent un **prolapsus de la valve mitrale** et une **dilatation de l'aorte ascendante**. La dilatation de l'aorte aboutit à la formation d'un anévrysme disséquant (Gr. *aneurysma*, élargissement) et parfois à la rupture. Le traitement médical, tel que l'administration de bêta-bloquants pour diminuer la force de la contraction systolique dans le but de réduire la pression s'exerçant sur l'aorte, et la réduction des exercices physiques lourds, augmentent le taux de survie des patients atteints du syndrome de Marfan.

Les troubles observés dans ce syndrome résultent d'anomalies du tissu conjonctif qui devient trop élastique et se distend. Au niveau du squelette, le périoste, une couche de revêtement de l'os relativement rigide, est anormalement élastique et ne peut exercer de force oppositionnelle lors du développement de l'os, ce qui entraîne des déformations squelettiques.

Une mutation du **gène de la fibrilline 1** situé sur le chromosome 15 est responsable du syndrome de Marfan. La fibrilline est présente dans l'aorte, dans les ligaments suspenseurs du cristallin, (voir Chapitre 9) et dans le périoste (voir Os).

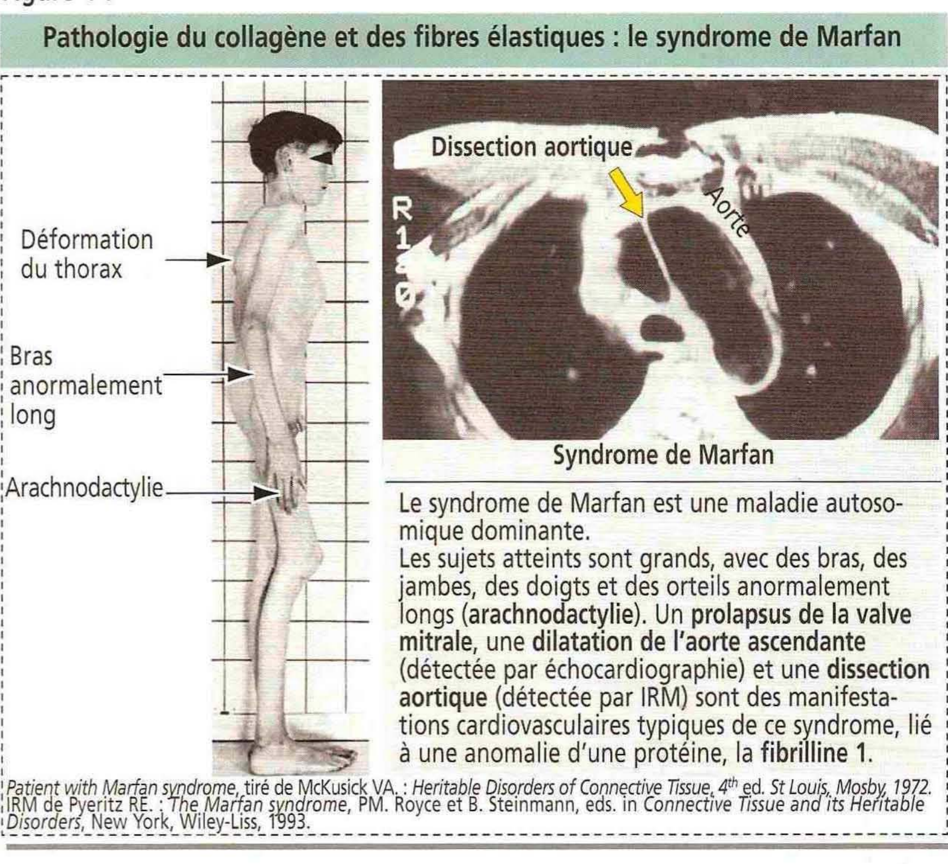
Figure 4-6



Un gène homologue codant pour la **fibrilline 2** est situé sur le chromosome 5. Des mutations de ce gène sont à l'origine d'une maladie appelée **arachnodactylie contracturante congénitale**. Cette maladie touche le squelette mais épargne l'œil et le système cardiovasculaire.

Plus de 100 mutations différentes au niveau de la fibrilline ont pu être observées. Une mutation du gène codant pour la fibrilline 1 peut entraîner une diminution de

Figure 4-7



synthèse de fibrilline et réduire le dépôt de cette glycoprotéine dans la MEC. Une autre mutation empêche l'assemblage des microfibrilles ou assemble une fibrilline défectueuse avec une fibrilline normale produite par un allèle normal chez l'hétérozygote.

Le macrophage

Les macrophages possèdent des propriétés **phagocytaires** et dérivent des **monocytes**, cellules formées dans la moelle osseuse (Figure 4-8).

Les monocytes circulent dans le sang et migrent dans le tissu conjonctif où ils se différencient en macrophages. Les macrophages ont des appellations spécifiques dans certains organes ; par exemple, on les appelle **cellules de Küpffer** dans le foie, **ostéoclastes** dans l'os et **cellules de la microglie** dans le système nerveux central. Les macrophages migrent vers les sites inflammatoires, attirés par certains médiateurs, en particulier le C5a (un membre de la cascade du complément ; voir Chapitre 10).

Les macrophages du tissu conjonctif possèdent les caractères suivants :

1. Ils contiennent d'abondants **lysosomes** nécessaires à la dégradation des matériels phagocytés.
2. Les macrophages activés contiennent de nombreuses **vésicules de phagocytose** (ou **phagosomes**) pour le stockage transitoire des substances ingérées.
3. Leur noyau a un contour irrégulier.

Les macrophages du tissu conjonctif ont **trois fonctions essentielles** :

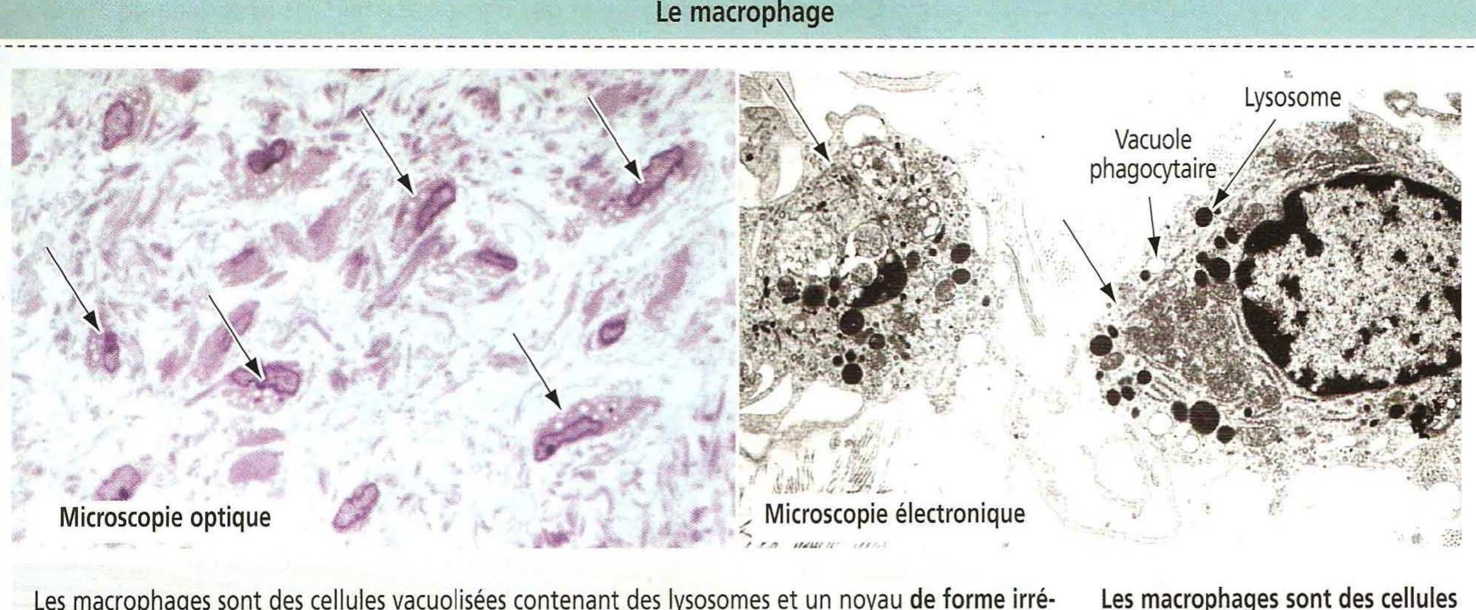
1. L'**élimination des fibres et du matériel de MEC âgés.**
2. La **présentation des antigènes aux lymphocytes au cours des réponses inflammatoire et immunitaire** (voir Chapitre 10).
3. La **production de cytokines** (par exemple, l'**interleukine-1**, un activateur des cellules T auxiliaires (*helper*), et le **facteur de nécrose tumorale** α, un médiateur de l'inflammation).

Le mastocyte

Comme les macrophages, **les mastocytes proviennent de la moelle osseuse** à partir de précurseurs dépourvus de granulations cytoplasmiques. Lorsque les précurseurs des mastocytes migrent dans le tissu conjonctif ou le chorion des muqueuses, ils prolifèrent et des granules s'accumulent dans leur cytoplasme. **Les mastocytes et les basophiles circulant dans le sang dérivent de la même cellule** progénitrice de la moelle osseuse.

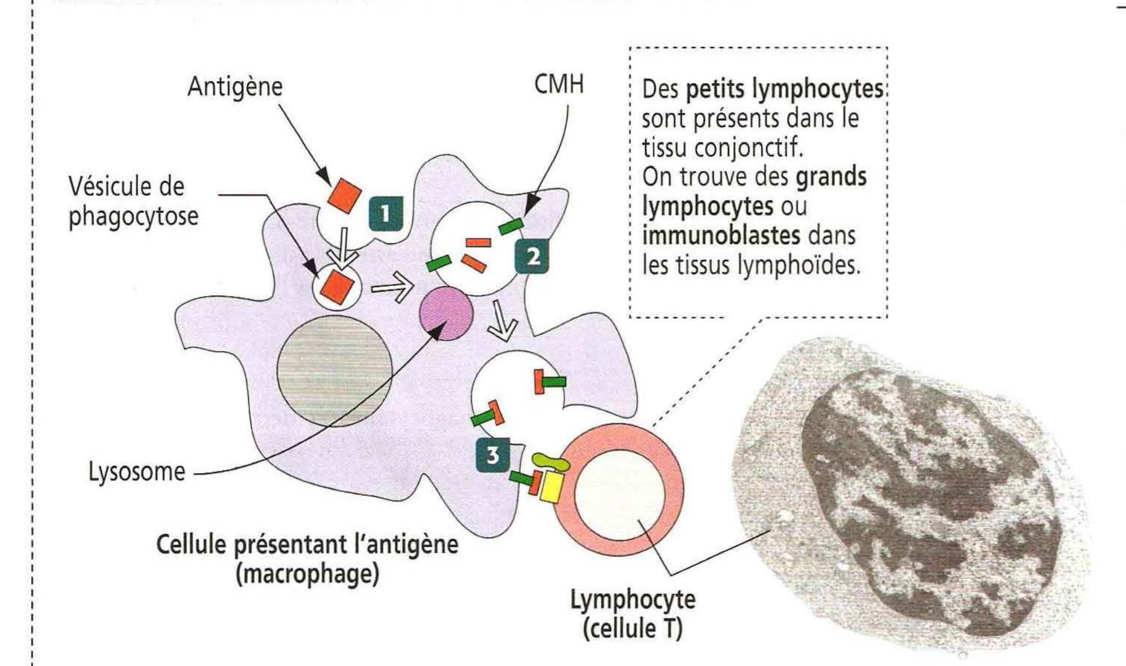
Figure 4-8

Le macrophage



Les macrophages sont des cellules vacuolisées contenant des lysosomes et un noyau **de forme irrégulière (*flèches*).**

Les macrophages sont des cellules présentant l'antigène



1 Un macrophage capte un antigène et le stocke à l'intérieur d'une vésicule de phagocytose.

2 Un lysosome fusionne avec la vésicule de phagocytose et l'antigène est dégradé en petits fragments peptidiques qui se fixent sur molécule réceptrice — appelée **complexe majeur d'histocompatibilité** (**CMH**).

3 La vésicule de phagocytose fusionne avec la membrane plasmique et l'antigène est présenté à un **lymphocyte** (cellule T provenant du thymus).

Le **mastocyte** est la source de **médiateurs vaso-actifs** contenus dans ses **granules cytoplasmiques** (Figure 4-9). Ces granules contiennent de l'**histamine**, de l'**héparine** et des **facteurs chimiotactiques** pour attirer les monocytes, les neutrophiles et les éosinophiles circulant dans le sang vers le site d'activation mastocytaire. Les leucotriènes sont des substances vasoactives produites par les mastocytes. **Les leucotriènes n'existent pas sous forme de granulations ; ils sont en fait libérés à partir de la membrane cellulaire des mastocytes comme métabolites de l'acide arachidonique.**

Il existe deux populations de mastocytes : des **mastocytes des muqueuses** (retrouvés essentiellement au niveau de l'intestin et des poumons) et des **mastocytes du tissu conjonctif**.

Les mastocytes du tissu conjonctif diffèrent des mastocytes des muqueuses par le nombre et la taille de leurs granulations cytoplasmiques qui tendent à être plus abondantes dans les mastocytes conjonctifs. Bien que ces deux populations cellulaires aient le même précurseur, les caractéristiques structurales et fonctionnelles définitives des mastocytes dépendent de leur site de différenciation (muqueuse ou tissu conjonctif).

Le plasmocyte

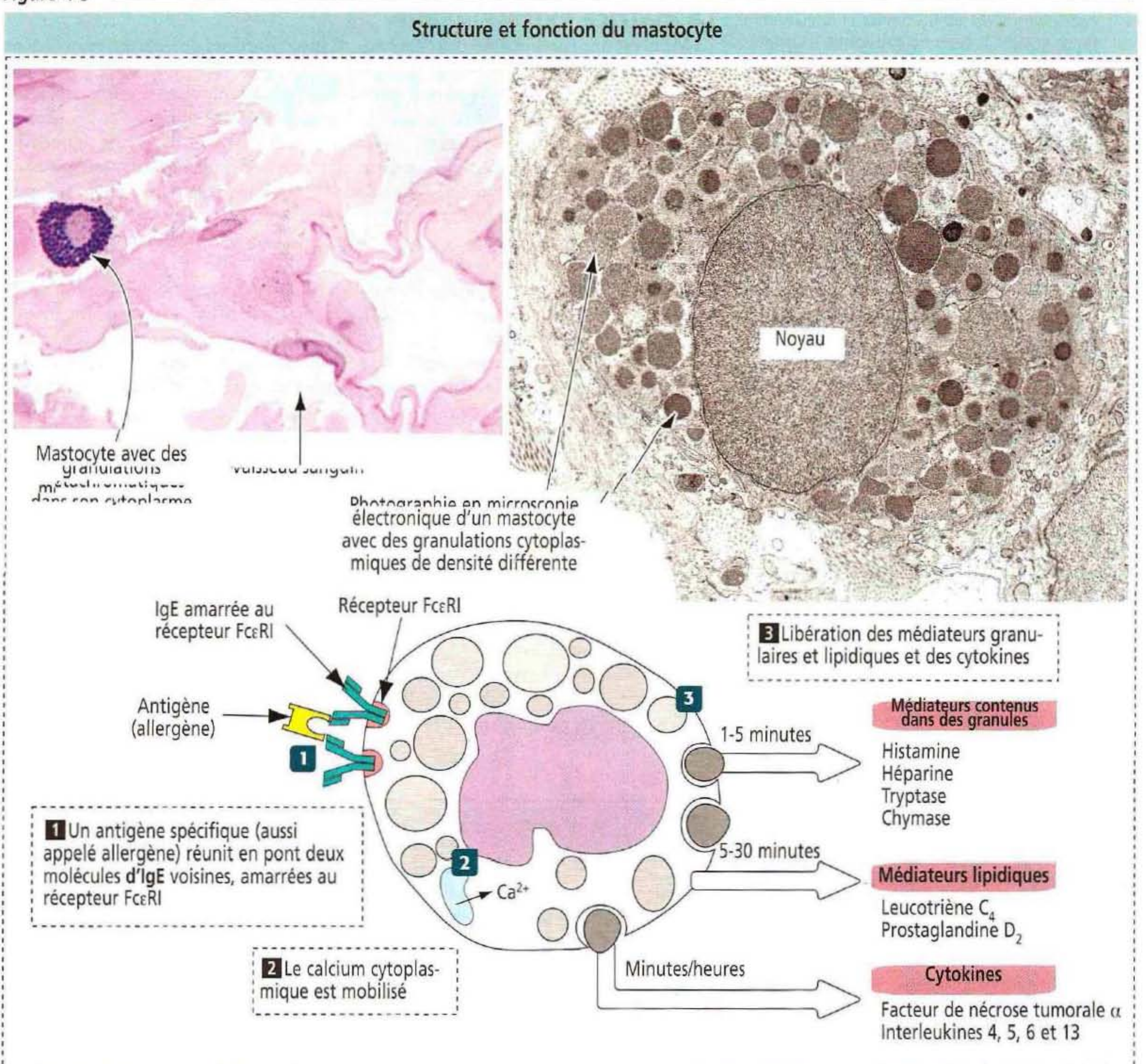
Le plasmocyte, qui provient de la différenciation des **lymphocytes B** (appelés aussi **cellules B**), synthétise et sécrète une seule classe d'immunoglobuline (Figure 4-10).

Les immunoglobulines sont des glycoprotéines, c'est pourquoi les plasmocytes possèdent les trois caractéristiques structurales de cellules actives dans la synthèse et la sécrétion de protéines :

1. Un **réticulum endoplasmique rugueux bien développé**.
2. Un **appareil de Golgi** proéminent.
3. Un **nucléole** bien visible.

En microscopie optique, la plus grande partie du cytoplasme d'un plasmocyte apparaît **basophile** du fait du grand nombre de ribosomes associés au réticulum endoplas-

Figure 4-9



Les **mastocytes non activés** contiennent d'abondantes granulations renfermant de l'**histamine**, des **protéases** et des **protéoglycanes**.

L'**histamine** est formée par la décarboxylation de l'histidine.

Les **protéoglycanes** contribuent à l'emballage et au stockage de l'histamine et des protéases (principalement la tryptase et la chymase).

La **tryptase** est un **marqueur spécifique des mastocytes**. On n'en trouve pas dans les basophiles.

Après activation — par fixation d'un antigène spécifique sur deux molécules d'IgE voisines — les mastocytes :
1. Libèrent de l'histamine, des protéases et des protéoglycanes.
2. Synthétisent des médiateurs dérivant de l'**acide arachidonique** par les voies de la **cyclo-oxygénase** et de la **lipoxygénase**.

Les métabolites de la cyclo-oxygénase (**prostaglandine D_2**) et de la lipoxygénase (**leucotriène C_4**) ne sont pas présents **sous forme de granules**. Ces métabolites sont d'importants médiateurs de l'inflammation.

Qu'est-ce que la métachromasie ?

Les granulations du mastocyte possèdent une propriété tinctoriale appelée **métachromasie** (Gr. *meta*, au-delà : *chroma*, couleur).

Après coloration par un colorant métachromatique, comme le **bleu de toluidine**, les granulations du mastocyte prennent une couleur différente de celle du colorant (rouge violacé au lieu de bleu).

Ce phénomène est provoqué par un changement de la structure électronique des molécules de colorant après fixation sur le matériel granulaire. De plus, les granulations du mastocyte sont PAS-positives du fait de leur nature glycoprotéique.

mique. Une zone claire proche du noyau est faiblement **acidophile** et correspond à l'appareil de Golgi. Le noyau possède une configuration caractéristique en rayons de roue du fait de la répartition particulière de l'hétérochromatine (*N.D.T.* : chromatine en mottes).

La matrice extracellulaire

La MEC est une combinaison de **collagènes**, de **glycoprotéines de nature non collagène** et de **protéoglycanes**, entourant les cellules et les fibres du tissu conjonctif.

Il faut se rappeler que la **membrane basale** contient plusieurs composants de la MEC comme la **laminine**, la **fibronectine**, des types variés de **collagène** et des **protéoglycanes** de type **héparane-sulfate**. De plus, les cellules épithéliales et non épithéliales possèdent des récepteurs pour les constituants de la MEC. La famille des **intégrines** en est un exemple avec son affinité de liaison pour la laminine et la fibronectine. Les intégrines interagissent avec le cytosquelette, renforçant les interactions de la cellule avec la MEC en établissant des contacts focaux ou en modifiant la forme de la cellule ou son adhésion.

Plusieurs glycoprotéines non collagènes de la MEC permettent des interactions avec les cellules et régulent l'assemblage des constituants de la MEC. Les glycoprotéines de nature non collagène ont une large distribution dans plusieurs types de tissu conjonctif, le cartilage et l'os en contenant toutefois des types spécifiques. Nous en reparlerons plus loin lorsque nous étudierons les processus de **chondrogenèse** (formation du cartilage) et d'**ostéogenèse** (formation de l'os).

Les **agrégats de protéoglycanes** (Figure 4-11) représentent le composant essentiel de la MEC. Chaque protéoglycane est constitué de **glycosaminoglycanes** (**GAGs**), protéines associées à des polysaccharides. Les GAGs sont des polymères linéaires de disaccharides à résidus sulfates. Les GAGs contrôlent les fonctions biologiques des protéoglycanes en établissant des liaisons avec des constituants de la surface cellulaire, des facteurs de croissance et d'autres composants de la MEC.

Différents types de GAGs sont unis à un **cœur protéique** pour former un protéoglycane. Le cœur protéique, à son tour, est relié à une **molécule de hyaluronane** par une **protéine de liaison**. La molécule de hyaluronane représente l'axe d'un **agrégat de protéoglycanes**. C'est la nature de leur GAG prédominant qui détermine l'appellation des protéoglycanes (par exemple, **protéoglycane de type chondroïtine-sulfate, de type dermatane-sulfate, de type héparane-sulfate**).

On se souviendra que le **tissu conjonctif embryonnaire** du cordon ombilical (**gelée de Wharton**) est essentiellement formé de MEC entourant les deux artères ombilicales

Mastocytes et réactions allergiques d'hypersensibilité

La sécrétion de médiateurs vasoactifs spécifiques jouent un rôle important dans la régulation de la perméabilité vasculaire et du tonus du muscle lisse bronchique au cours des **réactions allergiques d'hypersensibilité** (par exemple, dans l'**asthme**, le **rhume des foins** et l'**eczéma**).

La surface des **mastocytes** et des **basophiles** exprime des **récepteurs pour les immunoglobulines E** (IgE). **Les antigènes relient deux récepteurs d'IgE voisins**, rendant le **mastocyte sensibilisé aux IgE**. Un mastocyte sensibilisé par des IgE relargue du **Ca^{2+} à partir de ses sites de stockage intracellulaire et le contenu des granules cytoplasmiques est rapidement libéré selon un processus appelé** dégranulation.

La libération d'**histamine** au cours d'une crise d'**asthme** (Gr. *asthma*, essoufflement) provoque une dyspnée (Gr. *dyspnoia*, difficulté à respirer) déclenchée par la **contraction spasmodique du muscle lisse entourant les bronchioles due à l'histamine** et par l'**hypersécrétion des cellules caliciformes et des glandes de la muqueuse bronchique**.

Dans le **rhume des foins**, l'histamine augmente la **perméabilité vasculaire** entraînant un œdème (accumulation excessive de liquide dans les espaces intercellulaires).

Les mastocytes du tissu conjonctif de la peau libèrent des **leucotriènes** induisant l'augmentation de la perméabilité vasculaire associée à une **urticaire** (Lat. *urtica*, piqûre d'ortie), se traduisant par un gonflement dermique transitoire.

Figure 4-10

Plasmocyte

Noyau en rayons de roue
Région du Golgi
Noyau d'un fibroblaste

Réticulum endoplasmique rugueux contenant des molécules d'immunoglobulines
Noyau en rayons de roue
Région de l'appareil de Golgi

Antigène
CMH
Vésicule de phagocytose
Lysosome
Plasmocyte
Cellule T
Cellule B
Cellule présentant l'antigène (macrophage)
Les interleukines sécrétées par les cellules T se fixent sur un récepteur à interleukine de la surface d'une cellule B

L'origine du plasmocyte

1 Un antigène est capté par un macrophage (cellule présentant l'antigène).

2 L'antigène est stocké dans une vésicule de phagocytose qui fusionne avec un lysosome pour devenir un **phagosome**. Dans cet environnement à pH acide, les hydrolases lysosomales deviennent actives et dégradent l'antigène en petits peptides. Les petits peptides se fixent sur des **molécules du CMH** situées dans la membrane du phagosome.

3 Le phagosome fusionne avec la membrane plasmique et le **complexe peptide-CMH est exposé aux cellules T** qui se fixent sur le peptide antigénique et sécrètent des cytokines ou des interleukines.

4 Les interleukines se lient aux **cellules B** voisines, induisant leur division par mitose pour accroître leur nombre.

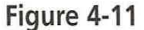
5 Les cellules B se différencient en plasmocytes sécrétant des immunoglobulines.

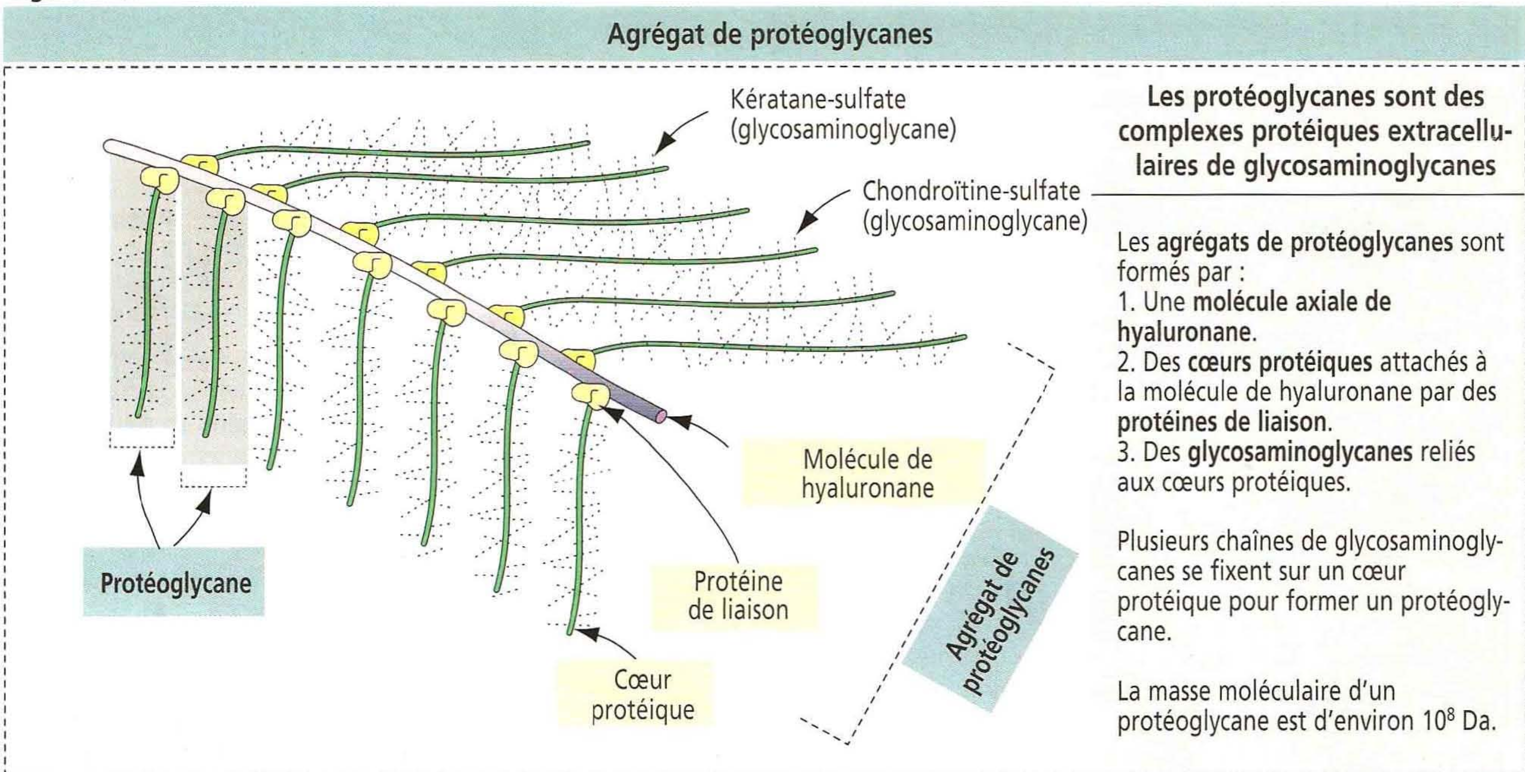
6 **Des immunoglobuline spécifiques se fixent sur l'antigène libre** dans l'espace extracellulaire pour neutraliser ses effets néfastes.

Sur la photographie de microscopie optique, **les flèches à pointe blanche** désignent les plasmocytes.

Une analyse plus détaillée des interactions entre cellule présentant l'antigène, cellule T et cellule B est fournie dans le Chapitre 10.

et la veine ombilicale. Les protéoglycanes ont une très haute densité produisant, de ce fait, une pression osmotique significative. Ceci permet à la couche de tissu conjonctif de résister à la compression en raison de la très grande capacité de gonflement de ces molécules. Les vaisseaux sanguins ombilicaux, éléments fondamentaux pour la circulation de fluide fœto-maternel, de gaz et les échanges nutritionnels, sont entourés d'un tissu conjonctif très riche en protéoglycanes leur permettant de résister à la compression.





Dégradation de la MEC

La MEC peut être dégradée par des **métalloprotéases matricielles**, une famille de protéases zinc-dépendantes **sécrétées sous forme de précurseurs latents** (**zymogènes**), protéolytiquement activés dans la MEC. L'activation des métalloprotéases matricielles dans le milieu extracellulaire peut être inhibée spécifiquement par des **inhibiteurs tissulaires des métalloprotéases** (TIMPs).

L'expression des gènes de métalloprotéases matricielles est régulée par des cytokines, des facteurs de croissance et les contacts des cellules avec la MEC.

La dégradation de la MEC survient normalement au cours du développement, de la croissance et de la réparation des tissus. Cependant, on observe une dégradation excessive de la MEC dans plusieurs pathologies sévères comme la polyarthrite rhumatoïde, l'ostéoarthrite et certaines dermatoses. L'envahissement tumoral, le développement de métastases et l'angiogenèse tumorale requièrent la participation des métalloprotéases matricielles dont l'expression augmente avec la tumorogenèse.

Les membres de la famille des métalloprotéases matricielles incluent :

1. Des **collagénases**. Les collagénases 1, 2 et 3 peuvent dégrader les collagènes de types I, II, III et V. La collagénase 1 est synthétisée par les fibroblastes, les chondrocytes (cartilage), les kératinocytes (épiderme), les monocytes et les macrophages, les hépatocytes (foie) et les cellules tumorales. La collagénase 2 est stockée dans des granules cytoplasmiques des polynucléaires et libérée en réponse à un stimulus. La collagénase 3 peut dégrader plusieurs types de collagènes (I, II, III, IV, IX, X et XI), la laminine, la fibronectine et d'autres composants de la MEC.

2. Des **stromélysines** (1 et 2, et la métalloélastase), qui dégradent les constituants des membranes basales (collagène de type IV et fibronectine) et l'élastine.

3. Les **gélatinases A et B** dégradent le collagène de type I. Les gélatinases sont produites par les macrophages alvéolaires.

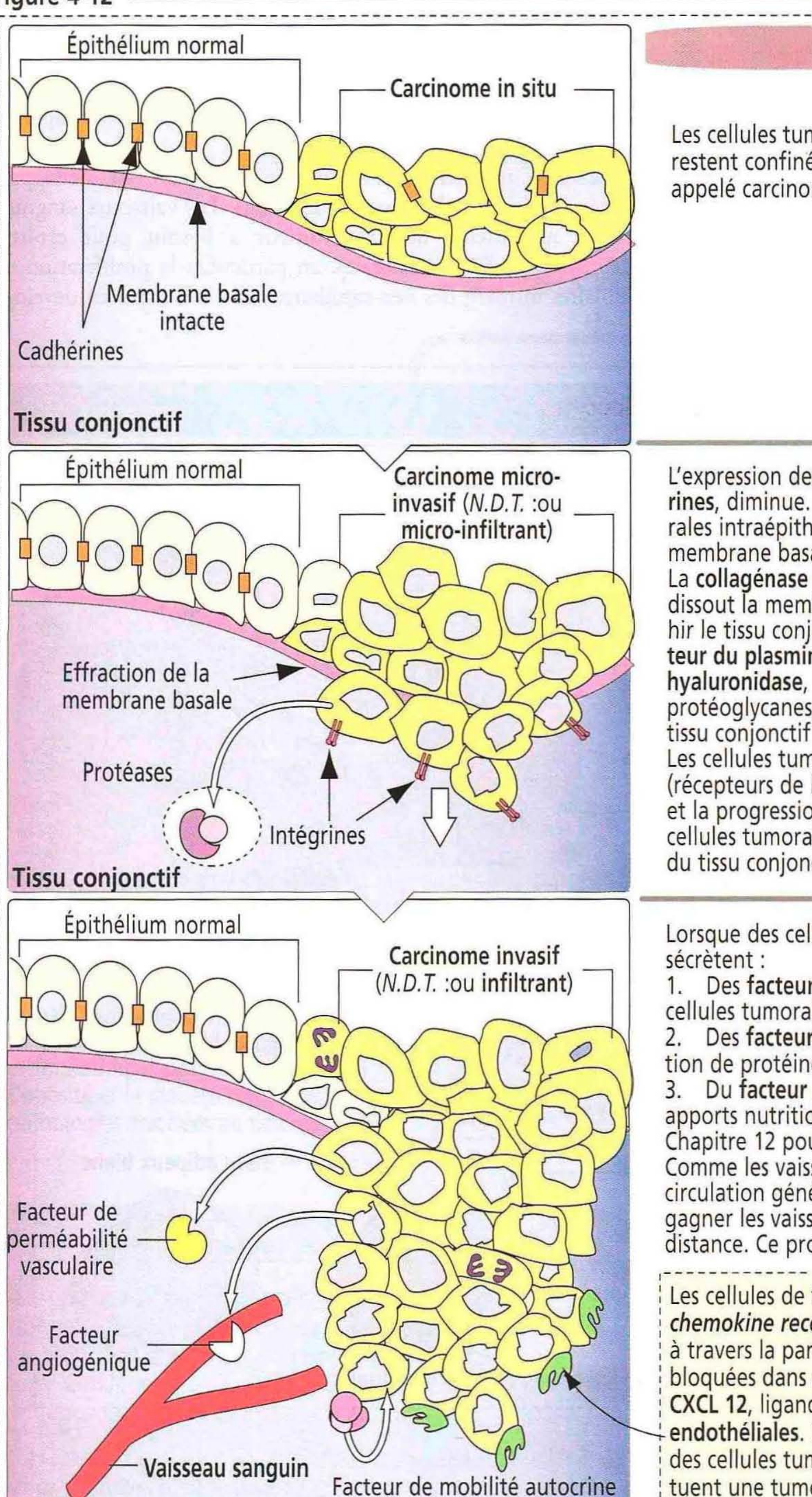
4. Des **métalloprotéases matricielles de type membranaire** sont produites par les cellules tumorales.

Les métalloprotéases matricielles sont des cibles pour les thérapeutiques visant à inhiber l'envahissement tumoral et le développement de métastases.

Application clinique : biologie moléculaire de l'invasion tumorale

L'**envahissement** et le **développement de métastases** sont deux évènements importants dans l'évolution d'un carcinome (Gr. *karkinoma*, de *karkinos*, crabe, cancer, et de *oma*, tumeur), une tumeur d'origine épithéliale.

Figure 4-12



Invasion tumorale et métastases

Les cellules tumorales n'ont pas franchi la membrane basale et restent confinées à l'intérieur de la couche épithéliale. Ce stade est appelé carcinome in situ.

L'expression des molécules d'adhésion cellulaire, comme les **cadhérines**, diminue. Cette diminution réduit la cohésion des cellules tumorales intraépithéliales et la **micro-infiltration** commence lorsque la membrane basale est rompue.
La **collagénase IV**, libérée par les cellules tumorales infiltrantes, dissout la membrane basale et permet aux cellules tumorales d'envahir le tissu conjonctif sous-jacent. D'autres protéases, comme l'**activateur du plasminogène**, les **collagénases 1, 2** et **3**, les **cathepsines** et la **hyaluronidase**, détruisent les glycoprotéines non collagènes et les protéoglycanes, permettant l'avancée des cellule tumorales dans le tissu conjonctif altéré.
Les cellules tumorales infiltrantes expriment en surface des **intégrines** (récepteurs de laminine et de fibronectine) pour faciliter la cohésion et la progression des cellules dans le tissu conjonctif. En général, les cellules tumorales progressent le long des voies de moindre résistance du tissu conjonctif.

Lorsque des cellules tumorales **commencent à envahir** un tissu, elles sécrètent :
1. Des **facteurs de mobilité autocrines** (orientant le mouvement des cellules tumorales infiltrantes).
2. Des **facteurs de perméabilité vasculaire** (permettant l'accumulation de protéines plasmatiques et de facteurs nutritionnels).
3. Du **facteur angiogénique** (augmentant la vascularisation et les apports nutritionnels de la tumeur, permettant sa croissance). Voir Chapitre 12 pour une description de l'angiogenèse tumorale.

Comme les vaisseaux sanguins néoformés communiquent avec la circulation générale, les cellules tumorales peuvent rapidement gagner les vaisseaux sanguins et essaimer dans des tissus situés à distance. Ce processus aboutit à la constitution de **métastases**.

Les cellules de tumeur mammaire expriment à leur surface le ***CXC chemokine receptor 4*** (**CXCR4**). Lorsque les cellules tumorales migrent à travers la paroi des vaisseaux sanguins ou lymphatiques, elles sont bloquées dans des lits vasculaires produisant de hauts niveaux de **CXCL 12**, ligand de CXCR4, exprimé à la surface des **cellules endothéliales**. La fixation de CXCL 12 sur CXCR4 induit la migration des cellules tumorales dans le tissu normal avoisinant où elles constituent une tumeur métastatique.

Un **adénome** est une tumeur structurellement bénigne d'origine cellulaire épithéliale dépourvue de propriétés infiltrante et métastatique. Toutefois, des carcinomes (malins) peuvent naître d'adénomes (bénins). Par exemple, un petit adénome du côlon ou **polype** (*N.D.T.* : ce terme est purement macroscopique et ne préjuge pas la nature histologique de la tumeur) peut dégénérer en carcinome infiltrant.

Un **sarcome** (Gr. *sarx*, chair, et *oma*) est une tumeur dérivée de tissus conjonctifs spécialisés (muscle, os, cartilage) ou de cellules mésodermiques. Par exemple, un fibrosarcome dérive de fibroblastes et un ostéosarcome, du tissu osseux.

L'**infiltration** implique la **rupture de la membrane basale** par les cellules tumorales *et correspond au passage* d'une **lésion non invasive** à un **cancer infiltrant.** La **métastase** est la dissémination des cellules tumorales à travers l'organisme par l'intermédiaire des vaisseaux sanguins et lymphatiques, aboutissant en général à la mort (N.D.T. : en

l'absence de traitement). La Figure 4-12 illustre et décrit les phases initiales de l'envahissement tumoral.

De nombreux carcinomes produisent des membres de la famille des métalloprotéases pour digérer différents types de collagène comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent. Les tissus normaux produisent des inhibiteurs tissulaires des métalloprotéases qui sont neutralisés par les cellules carcinomateuses. Les tumeurs agressives sont capables de s'opposer aux inhibiteurs de protéases.

Au cours du développement d'une métastase, il existe un événement essentiel appelé angiogenèse, c'est-à-dire développement de vaisseaux sanguins. Les vaisseaux sanguins apportent l'oxygène et les nutriments dont la tumeur a besoin pour croître. L'angiogenèse est stimulée par les cellules tumorales, en particulier la prolifération de cellules endothéliales capillaires formant des néo-capillaires dans la tumeur en dévelop-

Figure 4-13

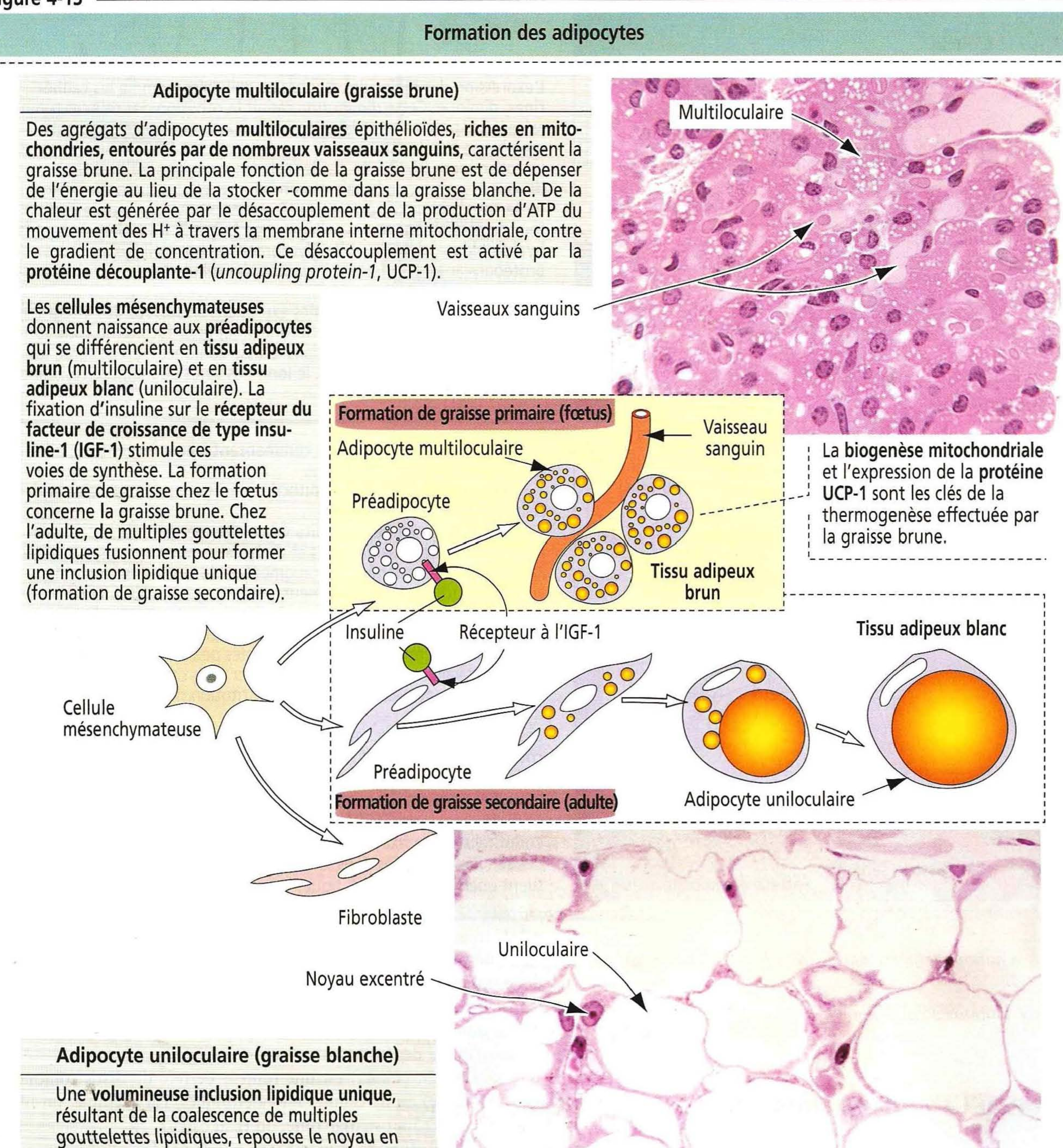
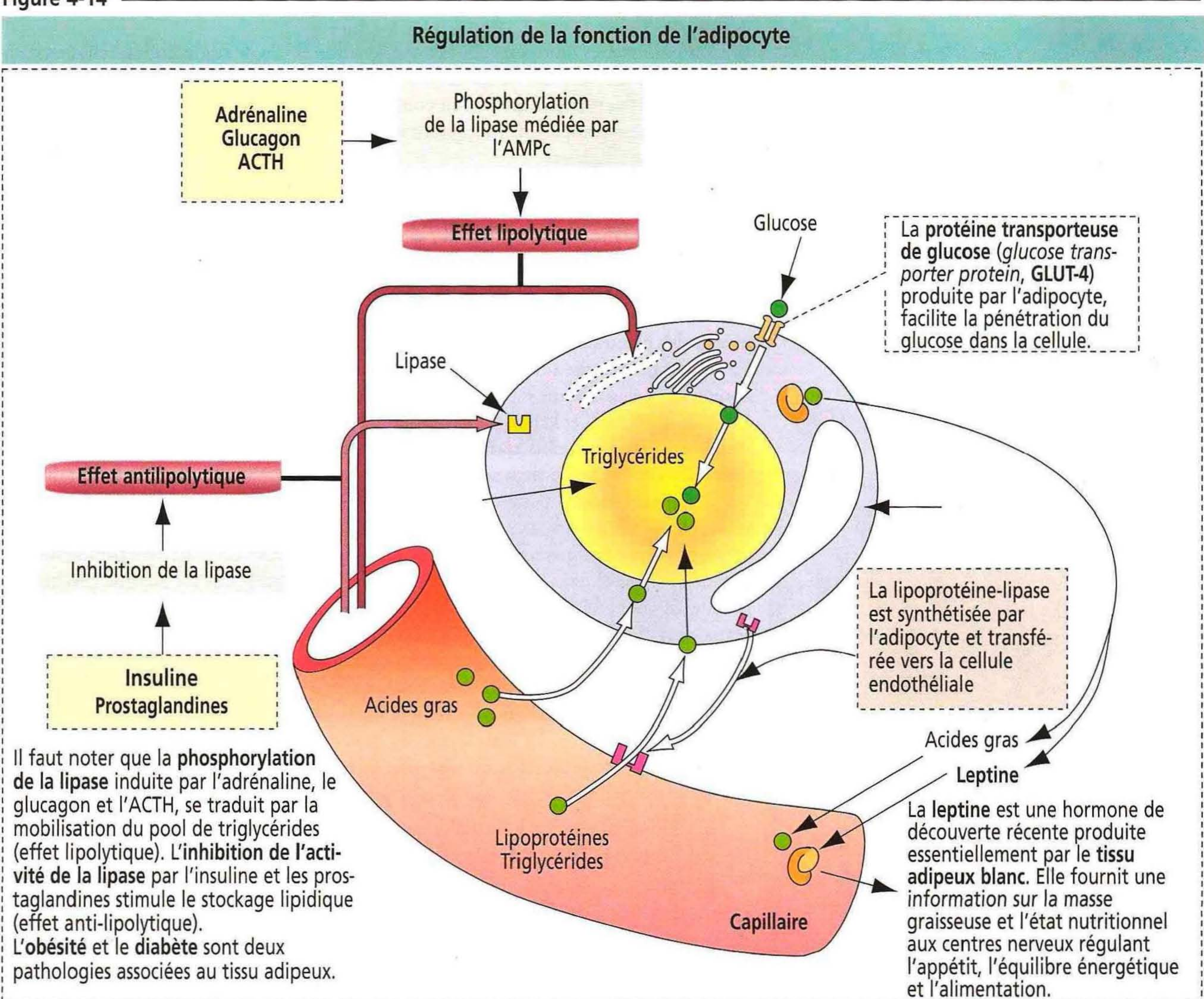


Figure 4-14



Détection de la graisse sur coupes histologiques

La graisse est habituellement dissoute par les solvants (xylène) utilisés au cours de l'inclusion en paraffine. On observe seulement le noyau et une bande circulaire étroite de cytoplasme entourant un espace central optiquement vide.

La graisse fixée et colorée par le **tétroxyde d'osmium** apparaît **brune**. Ce réactif est également utilisé pour mettre en évidence la myéline riche en lipides des nerfs (voir Chapitre 8).

Des solutions alcooliques de colorants liposolubles (comme le **Soudan III** ou le **noir Soudan**) peuvent aussi être utilisées pour la détection de graisse sur des **coupes à congélation**.

pement. Dans le chapitre 12, Système cardiovasculaire, nous étudierons le mécanisme d'action et les cibles de l'**endostatine** et de l'**angiostatine**, deux nouvelles protéines inhibant l'angiogenèse.

Tissu adipeux ou graisse

Il existe deux catégories de tissu adipeux :

1. La **graisse blanche, principale réserve d'énergie à long terme.**
2. La **graisse brune**, qui sert d'abord à **dépenser l'énergie** au lieu de la stocker.

Comme les fibroblastes, le **préadipocyte** primitif dérive d'une cellule mésenchymateuse précurseur. Les préadipocytes peuvent suivre deux voies de différenciation cellulaire : l'une aboutit à la formation de graisse blanche ; l'autre, à la formation de graisse brune. La formation des adipocytes se déroule à la fois pendant la période prénatale et après la naissance de l'individu, et diminue avec l'âge.

Sous l'influence de l'**insuline** — liée au **récepteur du facteur de croissance de type insuline-1** (IGF-1) — les préadipocytes synthétisent une **lipoprotéine-lipase** et commencent à accumuler de la graisse sous forme de petites gouttelettes. De petites gouttelettes fusionnent pour former une volumineuse gouttelette lipidique de stockage, caractéristique des **adipocytes** (encore appelés **cellules adipeuses**) **uniloculaires** (Lat. *unus*, unique ; *loculus*, endroit de taille réduite) matures (Figure 4-13). La gouttelette lipidique unique de réserve pousse le noyau en position excentrée et l'adipocyte prend un aspect en « bague à chaton ». **Vous devez être capables de distinguer les adipocytes des capillaires sur des coupes histologiques : les capillaires apparaissent comme des**

structures isolées pouvant contenir des éléments figurés du sang tandis que les adipocytes forment des agrégats.

Les gouttelettes lipidiques contiennent environ 95 % de triglycérides riches en carotène, un pigment liposoluble qui donne à la graisse dite blanche une couleur jaunâtre. **Chaque gouttelette lipidique est en contact direct avec le cytosol et n'est pas entourée d'une cytomembrane.** Ainsi, les gouttelettes lipidiques peuvent-elles être classées dans les **inclusions** *cellulaires*.

La **principale fonction** de la graisse blanche est le stockage d'énergie. Contrairement à la graisse brune, la graisse blanche est un moyen de défense contre le froid agissant comme un **isolant**. La vascularisation sanguine de la graisse blanche, principalement des capillaires, est moins développée que celle de la graisse brune. Le tissu adipeux **isole également l'organisme contre la déperdition thermique, remplit les espaces vides et « rembourre » certains sites anatomiques**, agissant comme un absorbant des chocs au niveau des plantes de pieds, autour des reins et dans la cavité orbitaire entourant l'œil. La plus grande partie du tissu adipeux se forme à des endroits où l'on trouve du tissu conjonctif lâche, comme dans la couche sous-cutanée (hypoderme).

L'accumulation et la libération de lipides par les adipocytes matures sont régulées par trois principales classes d'hormones : l'**insuline**, les **catécholamines** et les **prostaglandines** (Figure 4-14). Le tissu adipeux est innervé par le **système nerveux sympathique**.

Les préadipocytes peuvent se différencier en **adipocytes multiloculaires** matures (Lat. *multus*, nombreux, *loculus*, endroit de taille réduite) de **graisse brune** chez le fœtus et le **nouveau-né**. On trouve de la **graisse brune** au niveau du cou, des épaules, du dos, autour des reins et dans la région para-aortique. La graisse brune est presque entièrement perdue au cours de l'enfance. La graisse brune est vascularisée par de **nombreux vaisseaux sanguins** et innervée par des **fibres nerveuses adrénergiques sympathiques**. Le pigment appelé lipochrome et les nombreuses **mitochondries**, riches en cytochromes, donnent à ce type de graisse une couleur brunâtre.

Comme nous l'avons vu précédemment, la principale fonction de la graisse brune est de **convertir l'énergie sous forme de chaleur** (**thermogenèse**) dans un environnement froid afin de protéger le nouveau-né. La thermogenèse assurée par les cellules de la graisse brune requiert deux conditions (Figure 4-13) :

1. La **biogenèse mitochondriale**.
2. L'expression de la **protéine découplante-1** (*uncoupling protein-1*, **UCP-1**).

L'UCP-1 dissipe le gradient de protons établi à travers la membrane mitochondriale interne lorsque les électrons cheminent le long de la chaîne respiratoire. L'UCP-1 découple la production d'ATP du mouvement des protons selon leur gradient de concentration, générant ainsi de la chaleur.

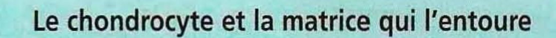
Application clinique : l'obésité

L'obésité est un trouble de l'équilibre énergétique. Elle survient lorsque l'énergie emmagasinée dépasse l'énergie dépensée. La prévention de l'obésité par l'organisme, sans tenir compte de l'apport calorique, aboutit à une augmentation du taux de triglycérides circulants et à une accumulation excessive de graisse dans le foie (**stéatose**). Les activités métaboliques des adipocytes ont des conséquences cliniques très importantes. Une augmentation de l'adiposité viscérale est associée à un risque plus grand d'insulino-résistance (voir Chapitre 19), à une **dyslipidémie** (perturbation du bilan lipidique sanguin) et à des troubles cardiovasculaires.

La **leptine**, une protéine de 16 kDa codée par le **gène** ***ob***, est l'un des produits de sécrétion des adipocytes. La leptine est libérée dans la circulation et agit en périphérie en régulant le poids corporel. La leptine agit sur des cibles hypothalamiques impliquées dans l'appétit et dans l'équilibre énergétique. Les souris déficientes en leptine (*ob*/*ob*) sont obèses et stériles. Ces deux états sont réversibles lorsqu'on leur administre de la leptine.

Le récepteur de la leptine des cellules-cibles hypothalamiques partage une séquence d'homologie avec les récepteurs de cytokines. Au cours de l'inflammation, la libération des cytokines de type **interleukine-1** et **facteur de nécrose tumorale α** augmente le taux de leptine sérique, ce qui montre que la leptine interagit avec les cytokines pour influencer les réponses à l'infection et les réactions inflammatoires. Les infections, les blessures et l'inflammation régulent positivement l'expression du gène de la leptine et le taux sérique de la protéine. Comme nous le verrons plus loin, la leptine joue un rôle dans la formation de l'os.

Figure 4-15



Le chondrocyte et la matrice qui l'entoure

Anneau lacunaire
Chondrocyte
Matrice péricellulaire
Glycogène
Lipide

Lipides
Cartilage hyalin

L'**anneau lacunaire** correspond à la couche interne de la matrice territoriale. Il est constitué de fibrilles de collagène lâches.

La **matrice territoriale** est formée de **fibrilles de collagène de type II** disposées au hasard, entourées de protéoglycanes.

Chondrocytes

Les cellules qui produisent la matrice du cartilage sont appelées **chondroblastes** ou **chondrocytes**, selon leur degré de maturité.

Les chondrocytes occupent de petites cavités creusées dans la matrice extracellulaire, appelées lacunes. Deux chondrocytes peuvent occuper une même lacune.

La matrice extracellulaire est compartimentée. Une **matrice péricellulaire** (visible après coloration spéciale) est circonscrite par une **matrice territoriale** relativement peu colorée et par une **matrice interterritoriale** encore plus pâle.

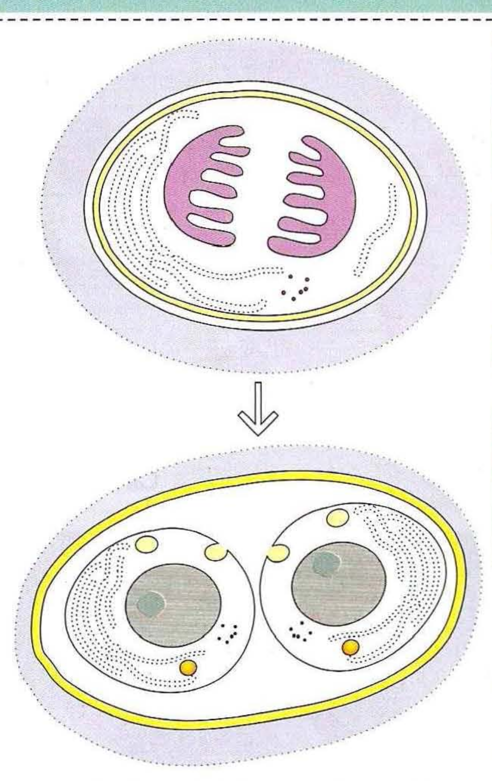
Cartilage

Comme le fibroblaste et les adipocytes, le **chondroblaste** dérive d'une cellule mésenchymateuse. *Les chondroblastes contiennent des lipides et du glycogène, un RER bien développé (cytoplasme basophile) et un appareil de Golgi. La prolifération des chondroblastes aboutit à la croissance du cartilage.*

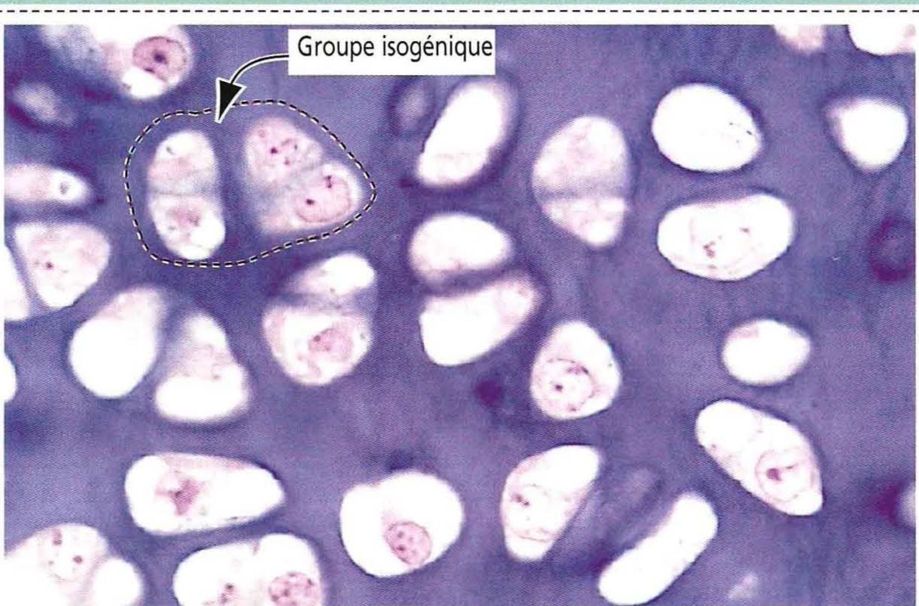
Comme le tissu conjonctif typique, **le cartilage est constitué de cellules et de MEC entourés par le périchondre.** Le périchondre est formé par une couche de cellules indifférenciées qui peuvent se différencier en chondroblastes.

Figure 4-16

Croissance interstitielle



Après une division cellulaire, les cellules-filles restent dans le même espace ou lacune formant un **groupe isogénique** (Gr. *iso*, égal ; *genos*, famille, sorte).



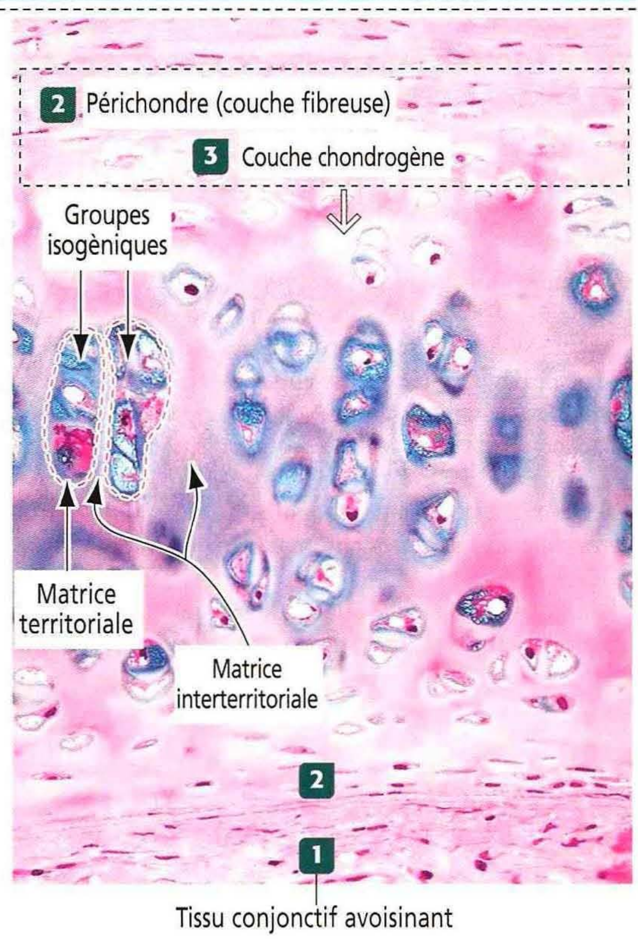
Au cours de l'embryogenèse, des cellules mésenchymateuses s'agrègent et se différencient en chondroblastes qui forment des **centres de chondrogenèse**. Un centre de chondrogenèse est constitué de chondroblastes entourés de matrice extracellulaire. Les chondroblastes se divisent par mitose et les cellules-filles restent à l'intérieur du même espace ou lacune, formant un **groupe cellulaire isogénique**. Le groupe isogénique est entouré de **matrice territoriale**. Une **matrice interterritoriale** plus épaisse entoure la matrice territoriale. Ce processus de croissance, appelé **croissance interstitielle** du cartilage, est très actif au cours du mécanisme d'**ossification endochondrale** (voir Chapitre 5).

Groupes isogéniques
Noyau
Matrice territoriale
Anneau lacunaire
Collagène de type II
Réticulum endoplasmique rugueux
Matrice interterritoriale

Contrairement au tissu conjonctif typique, le cartilage **n'est pas vascularisé** et les cellules reçoivent leur nourriture par diffusion à travers la MEC. À tout âge, les chondrocytes ont des besoins nutritionnels importants. Bien qu'ils se divisent rarement dans

Figure 4-17

Croissance appositionnelle



2 Les **cellules** du cartilage en développement **les plus externes** sont fusiformes et regroupées dans une couche régulière appelée **périchondre**, zone de transition entre le cartilage et le tissu conjonctif commun avoisinant.

3 Les **cellules internes du périchondre**, constituant la **couche chondrogène**, se différencient en **chondroblastes** qui synthétisent et sécrètent les précurseurs du **collagène de type II** et d'autres composants de la matrice extracellulaire.

4 Par ce mécanisme, de nouvelles couches de cellules et de matrice extracellulaire s'ajoutent à la surface du cartilage selon le processus de **croissance appositionnelle** et l'épaisseur globale du cartilage augmente. Ce mécanisme augmente la taille de l'ébauche initiale du futur squelette.

Une mutation du gène correspondant au **facteur de transcription Sox9** est à l'origine de la **dysplasie campomélique** chez l'homme, consistant en une courbure et une angulation des os longs, une hypoplasie des ceintures osseuses pelvienne et scapulaire, des anomalies de la colonne vertébrale, une diminution du nombre de côtes et des malformations crânio-faciales. **Sox9 contrôle l'expression du collagène de type II et du protéoglycane de type aggrécane**. Les cellules chondrogènes Sox9-nulles restent dans le périchondre et ne se différencient pas en chondrocytes. D'autres membres de la famille Sox participent à la chondrogenèse.

Sox9

1 Tissu conjonctif avoisinant

2 Périchondre (couche fibreuse)

3 Couche chondrogène

Chondroblaste

2 Périchondre (couche fibreuse)

3

4 De nouvelles couches de cellules et de matrice extracellulaire sont ajoutées à la surface du cartilage.

Réparation du cartilage après blessure

Le cartilage possède une modeste capacité de réparation. Les lésions cartilagineuses aboutissent fréquemment à une **réparation du cartilage** à partir du périchondre.
Ce cartilage de réparation contient des cellules indifférenciées ayant un potentiel de différenciation en chondrocytes qui synthétisent les composants de la matrice cartilagineuse.
Le cartilage de réparation se caractérise par une composition matricielle intermédiaire entre celle du cartilage hyalin et celle du cartilage fibreux (par exemple, il contient à la fois du collagène de type I et de type II).

Rôle de la matrice extracellulaire du cartilage

La matrice extracellulaire spécialisée du cartilage hyalin a deux fonctions :
1. Elle agit comme **absorbant des chocs**, du fait de sa souplesse et de son élasticité.
2. Elle fournit une **surface lubrifiée aux articulations mobiles**.
Le fluide lubrifiant (acide hyaluronique, immunoglobulines, enzymes lysosomales, particules de collagénase et glycoprotéines) est produit par le **revêtement synovial de la capsule de l'articulation**.
L'analyse du **liquide synovial** est importante pour le diagnostic des différentes arthropathies.

Comment les chondrocytes survivent-ils ?

Dans le **cartilage**, les chondroblastes et les chondrocytes sont nourris par diffusion de nutriments et de métabolites à travers la phase aqueuse de la matrice extracellulaire.
Dans l'**os**, des dépôts de sels de calcium dans la matrice empêchent la diffusion des solutés qui doivent donc être transportés à partir des vaisseaux sanguins vers les ostéocytes par l'intermédiaire de **canalicules** (voir Os).

le cartilage adulte, ils synthétisent en permanence des molécules pour remplacer une MEC en renouvellement constant, en particulier des protéoglycanes (Figure 4-15).

Croissance du cartilage (chondrogenèse)

Le cartilage croît selon deux mécanismes (Figures 4-16 et 4-17) :

1. Par **croissance interstitielle** (à partir des chondrocytes situés **à l'intérieur du cartilage**, Figure 4-16).
2. Par **croissance appositionnelle** (à partir de cellules indifférenciées situées **à la surface du cartilage** ou **périchondre**, Figure 4-17).

Au cours de la chondrogenèse, les chondroblastes produisent et déposent des fibres de **collagène de type II** et de la MEC (**acide hyaluronique et GAGs**, principalement chondroïtine-sulfate et kératane-sulfate), jusqu'à ce que les chondroblastes soient séparés et emprisonnés à l'intérieur de cavités de la matrice appelées **lacunes** (Lat. *lacuna*, petit lac). Les cellules prennent ensuite le nom de **chondrocytes**. L'espace situé entre le chondrocyte et la paroi de la lacune observé sur les préparations histologiques résulte d'un artéfact de fixation.

La matrice, en contact étroit avec chaque chondrocyte, forme une structure en panier bleutée (en hématoxyline-éosine), métachromatique ou PAS-positive, appelée **matrice territoriale**.

Chaque groupe de chondrocytes (appelé **groupe isogénique**) enveloppé de matrice territoriale est séparé d'un autre groupe par une large couche de **matrice interterritoriale** peu colorée.

Différents types de cartilage

Il existe trois principaux types de cartilage (Figure 4-18) :

1. Le **cartilage hyalin**.
2. Le **cartilage élastique**.
3. Le **fibrocartilage**.

Le **cartilage hyalin** est le type le plus répandu chez l'homme. Son nom provient de l'aspect transparent de sa matrice (Gr. *hyalos*, verre).

Chez le fœtus, le cartilage hyalin forme la plus grande partie du squelette avant d'être réabsorbé et remplacé par de l'os selon un processus appelé **ossification endochondrale**.

Chez l'adulte, le cartilage hyalin persiste au niveau nasal, laryngé, trachéobronchique et costal. **La surface articulaire des articulations synoviales** (genou, épaule) **est constituée de cartilage hyalin et ne participe pas à l'ossification endochondrale**. Les surfaces articulaires ne sont pas recouvertes d'épithélium.

Le cartilage hyalin contient :

1. Des **cellules** (chondrocytes).
2. Des **fibres** (**collagène de type II** synthétisé par les chondrocytes).
3. De la **MEC** (également synthétisée par les chondrocytes).

Les chondrocytes ont les caractéristiques structurales d'une cellule sécrétant des protéines (RER et appareil de Golgi bien développés, et volumineux nucléole), et stockent des lipides et du glycogène dans leur cytoplasme. Les chondrocytes sont recouverts d'une matrice péricellulaire, entourée respectivement par des matrices territoriale et interterritoriale. Un anneau lacunaire sépare la cellule de la matrice territoriale.

La surface du cartilage hyalin est recouverte par le **périchondre**, une couche fibrocellulaire en continuité avec le périoste recouvrant l'os qui se mêle au tissu conjonctif avoisinant. **Le cartilage articulaire est dépourvu de périchondre.**

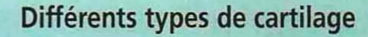
Le périchondre est constitué de deux couches :

1. Une **couche externe fibreuse**, contenant des faisceaux de collagène de type I et de l'élastine.
2. Une **couche interne**, appelée **couche chondrogène**, formée par des chondrocytes aplatis alignées tangentiellement à la limite du cartilage.

La MEC contient de l'acide hyaluronique, des protéoglycanes (riches en GAGs de type chondroïtine-sulfate et kératane-sulfate), et une grande quantité d'eau (70 à 80 % de son poids). L'**aggrécane** est un volumineux protéoglycane caractéristique du cartilage.

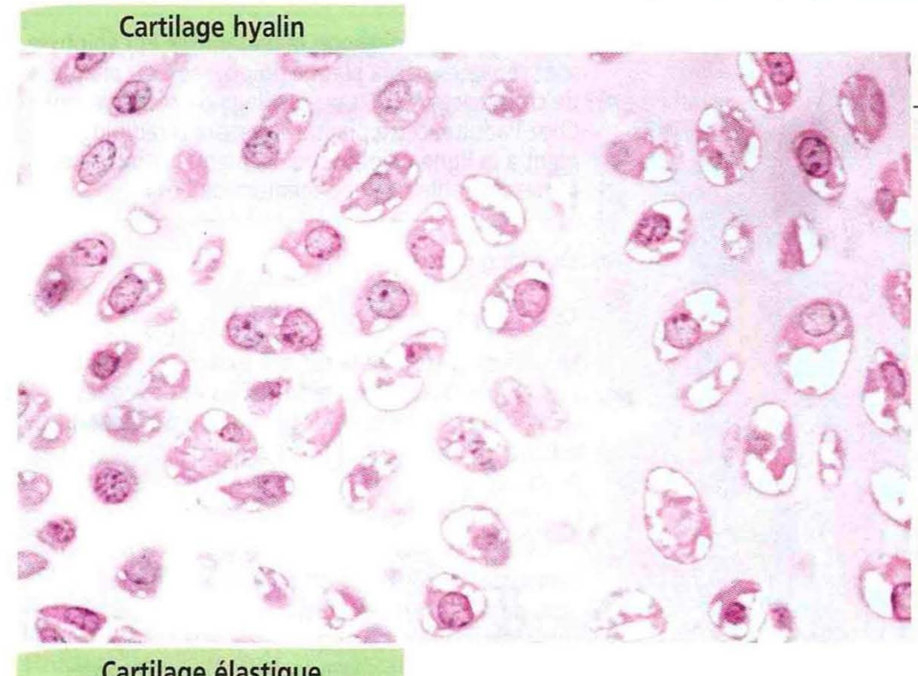
Le **facteur de transcription Sox9** est nécessaire à l'expression de composants de la MEC spécifiques du cartilage, comme le collagène de type II et l'aggrécane. Sox9 active l'expression du collagène par le gène *Col2a1*. Une perte de l'expression de Sox9 empêche

Figure 4-18



Différents types de cartilage

Cartilage hyalin



Le cartilage hyalin possède les caractères suivants :

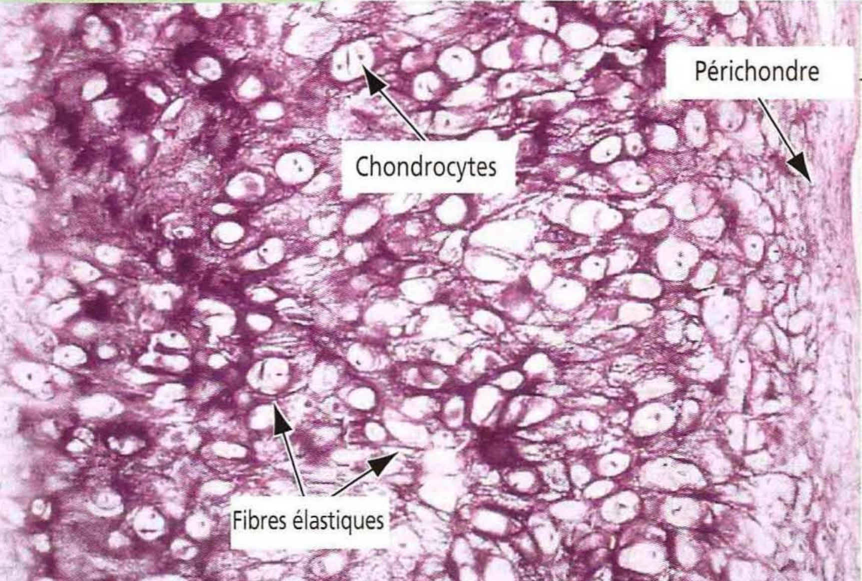
1 Il n'est **pas vascularisé**.

2 Il est entouré de **périchondre** (excepté au niveau du cartilage articulaire). Le périchondre possède une **couche externe fibreuse**, une **couche interne chondrogène** et des **vaisseaux sanguins**.

3 Il est constitué de chondrocytes entourés par des matrices territoriale et interterritoriale contenant du **collagène de type II** interagissant avec des protéoglycanes.

4 On l'observe dans le **squelette provisoire de l'embryon**, dans le **cartilage articulaire**, dans le **cartilage des voies respiratoires** (nez, larynx, trachée et bronches) et dans les **cartilages costaux**.

Cartilage élastique



Le **cartilage élastique** possède les caractères suivants :

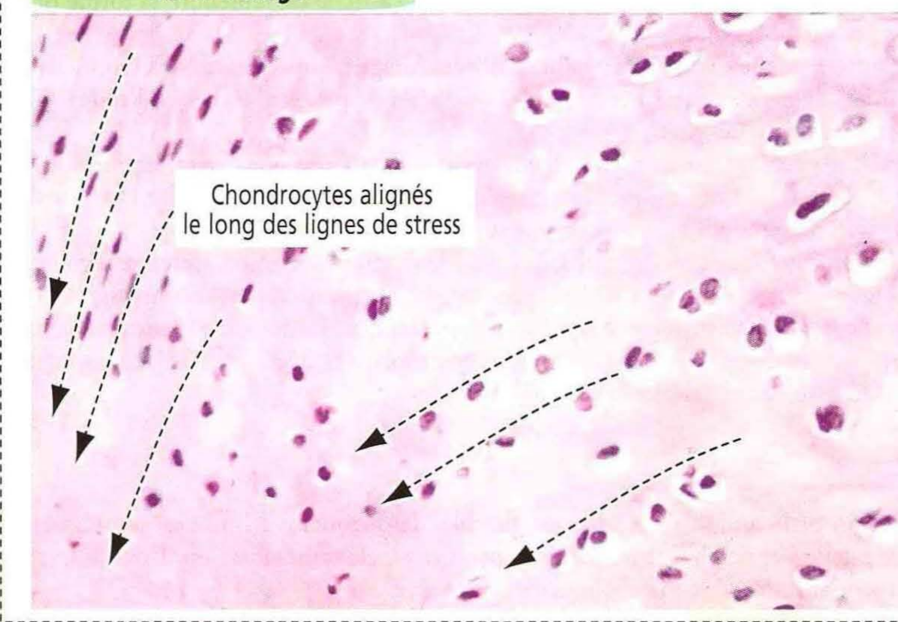
1 Il n'est **pas vascularisé**.

2 Il est entouré de **périchondre**.

3 Il est constitué de chondrocytes entourés de matrices territoriale et interterritoriale contenant du **collagène de type II** interagissant avec des protéoglycanes et des **fibres élastiques** qui peuvent être colorées par l'orcéine en microscopie optique.

4 On le trouve au niveau de l'**oreille externe**, de l'**épiglotte** et de la **trompe d'Eustache**.

Fibrocartilage



Le fibrocartilage possède les caractères suivants :

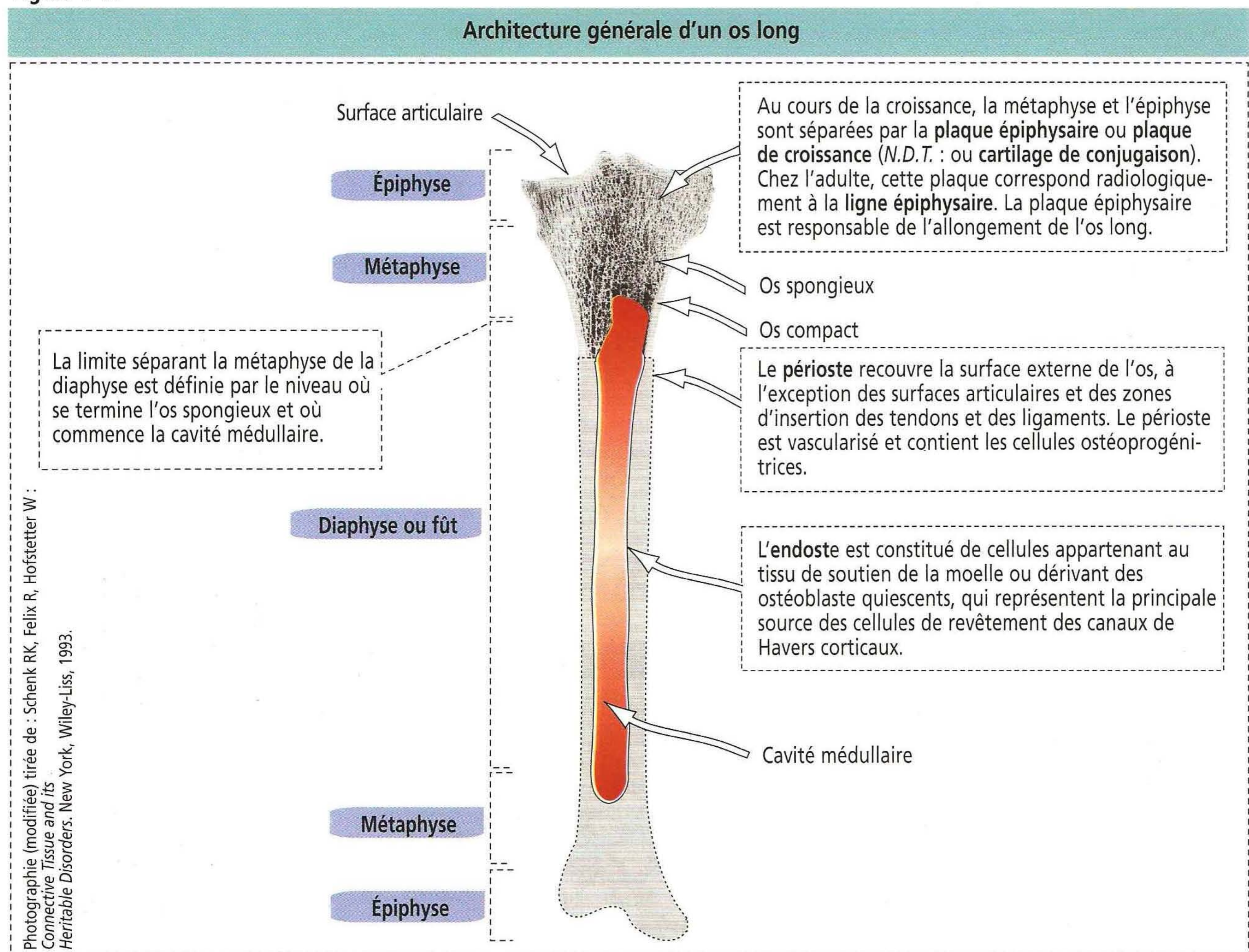
1 En général, il n'est **pas vascularisé**.

2 Il est **dépourvu de périchondre**.

3 Il est constitué de **chondrocytes** et de **fibroblastes** entourés de **collagène de type I** et d'une matrice extracellulaire peu rigide. Le fibrocartilage est considéré comme un tissu intermédiaire entre le cartilage hyalin et le tissu fibreux dense.

4 Il prédomine au niveau des **disques intervertébraux**, des **disques articulaires du genou**, du **maxillaire inférieur**, des **articulations sterno-claviculaires** et de la **symphyse pubienne**.

Figure 4-19



la couche chondrogène de se différencier en chondrocytes. Des mutations du gène *Sox9* provoquent une forme rare et sévère de nanisme appelée **dysplasie campomélique** (Figure 4-17).

La structure du **cartilage élastique** est comparable à celle du cartilage hyalin, excepté le fait que la MEC contient d'abondantes **fibres élastiques** synthétisées par les chondrocytes. On trouve du cartilage élastique au niveau du pavillon de l'oreille, d'une grande partie de l'épiglotte et de certains cartilages laryngés. La matrice spécialisée de ce type de cartilage possède une flexibilité remarquable et la capacité de reprendre sa forme originelle après déformation.

Contrairement au cartilage hyalin, le **fibrocartilage** est **opaque**, sa MEC contient des **fibres de collagène de type** I et de **faibles quantités de protéoglycanes** et **d'eau**, et il est **dépourvu de périchondre**.

Le fibrocartilage possède une grande résistance aux pressions et on en retrouve au niveau d'une partie des disques intervertébraux, de la symphyse pubienne et des sites d'insertion des tendons et des ligaments sur l'os.

Le fibrocartilage est parfois difficile à distinguer du tissu conjonctif dense régulier de certaines régions des tendons et des ligaments. Le fibrocartilage est reconnaissable à ses chondrocytes caractéristiques à l'intérieur de lacunes, formant de courtes colonnes (contrastant avec les fibroblastes ou les fibrocytes aplatis et dépourvus de lacunes, entourés par le tissu conjonctif dense et la MEC).

Os

L'os est un tissu conjonctif rigide, non flexible, dans lequel la MEC s'est imprégnée de sels de calcium et de phosphate par un processus appelé **minéralisation**. L'os est un tissu richement vascularisé et métaboliquement très actif.

Les fonctions de l'os sont :

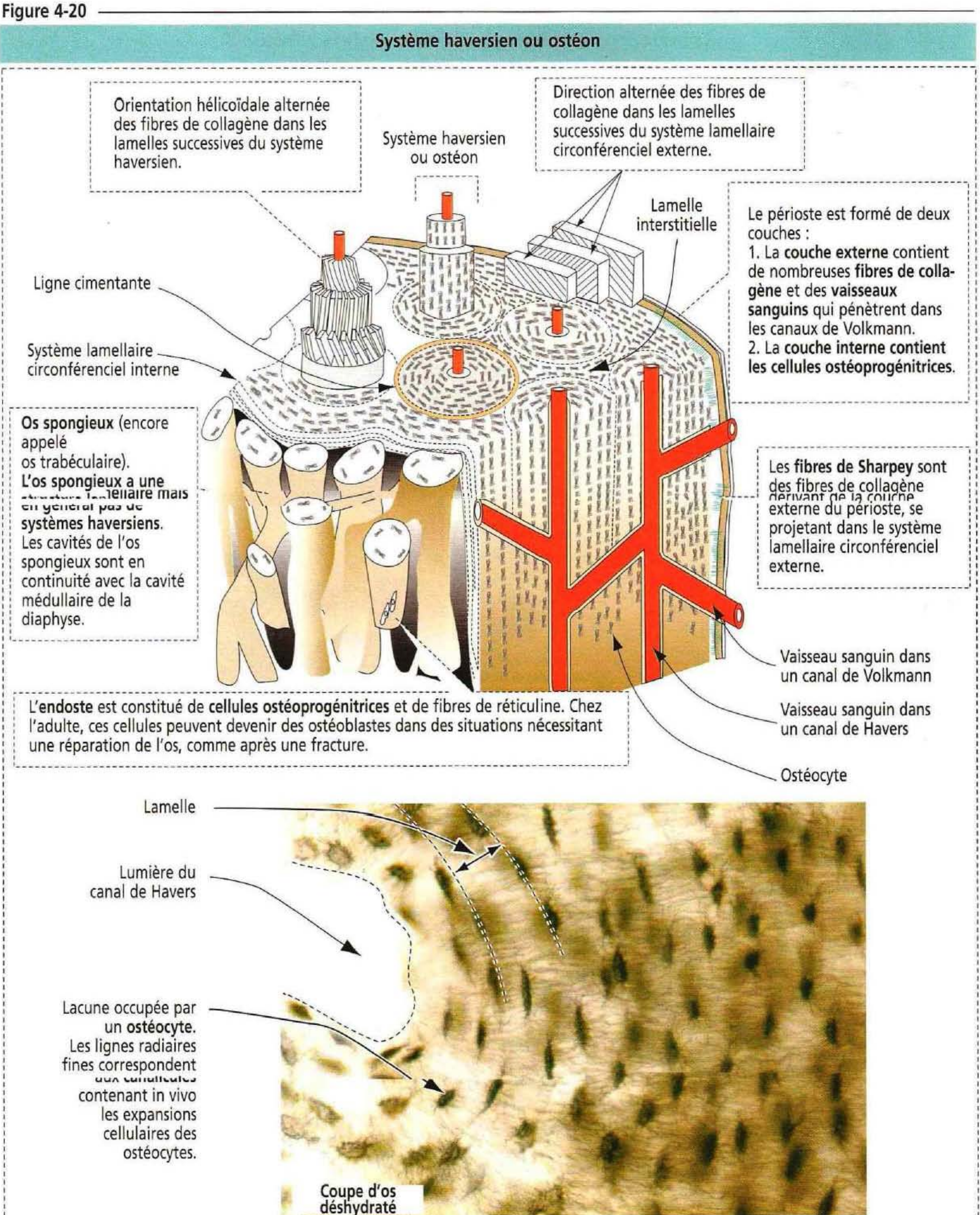
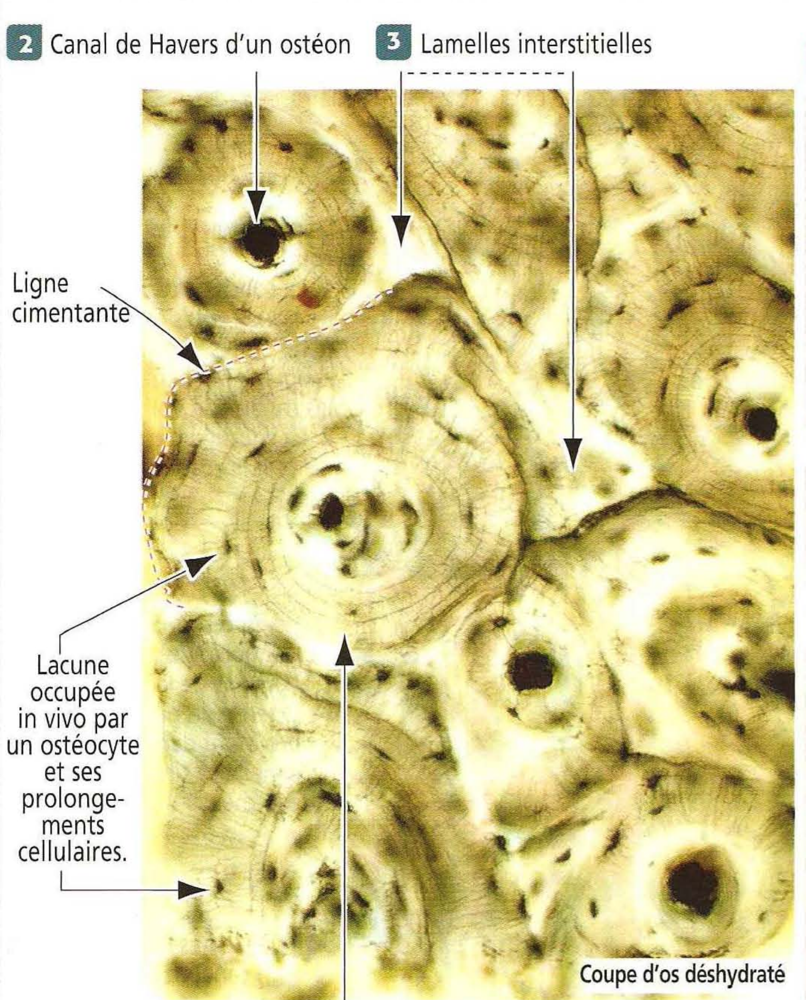

Figure 4-20
Système haversien ou ostéon
Orientation hélicoïdale alternée des fibres de collagène dans les lamelles successives du système haversien.
Système haversien ou ostéon
Direction alternée des fibres de collagène dans les lamelles successives du système lamellaire circonférenciel externe.
Lamelle interstitielle
Le périoste est formé de deux couches :
1. La **couche externe** contient de nombreuses **fibres de collagène** et des **vaisseaux sanguins** qui pénètrent dans les canaux de Volkmann.
2. La **couche interne contient les cellules ostéoprogénitrices**.
Ligne cimentante
Système lamellaire circonférenciel interne
Os spongieux (encore appelé os trabéculaire). **L'os spongieux a une structure lamellaire mais en général pas de systèmes haversiens.** Les cavités de l'os spongieux sont en continuité avec la cavité médullaire de la diaphyse.
Les **fibres de Sharpey** sont des fibres de collagène dérivant de la couche externe du périoste, se projetant dans le système lamellaire circonférenciel externe.
Vaisseau sanguin dans un canal de Volkmann
Vaisseau sanguin dans un canal de Havers
L'**endoste** est constitué de **cellules ostéoprogénitrices** et de fibres de réticuline. Chez l'adulte, ces cellules peuvent devenir des ostéoblastes dans des situations nécessitant une réparation de l'os, comme après une fracture.
Ostéocyte
Lamelle
Lumière du canal de Havers
Lacune occupée par un **ostéocyte.** Les lignes radiaires fines correspondent aux canalicules contenant in vivo les expansions cellulaires des ostéocytes.
Coupe d'os déshydraté

Figure 4-21

Organisation de l'os compact : l'ostéon ou système haversien



Organisation de l'os compact : l'ostéon

2
1
3
2

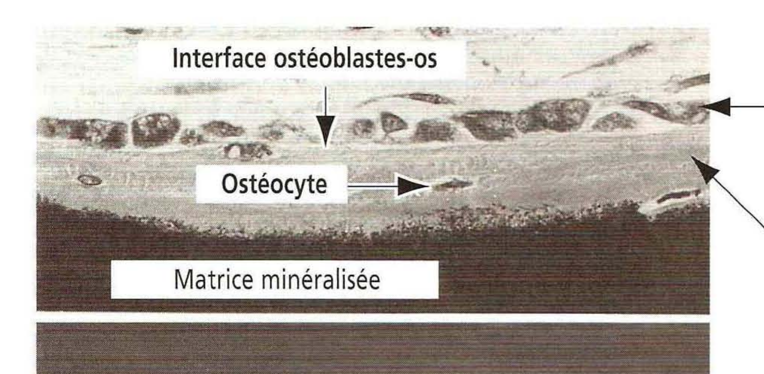
1 Architecture concentrique de l'os lamellaire
Les ostéocytes sont disposés de manière concentrique entre les lamelles.
Les ostéocytes de lamelles voisines sont interconnectés par leurs prolongements cellulaires situés dans les canalicules.
Les prolongements cellulaires sont liés entre eux par des **jonctions communicantes** (*gap junctions*).
Le transport métabolique et de signalisation le long des prolongements cellulaires est limité à une distance de

Architecture d'un os lamellaire observé en lumière polarisée. Il faut remarquer :

1 La disposition concentrique des lamelles.

2 La variation de diamètre des ostéons.

3 La distribution en bandes des lamelles interstitielles.



Les **ostéoblastes** sont disposés de façon linéaire. Par rapport à un véritable épithélium, l'espace intercellulaire n'est pas clos par des jonctions serrées. Néanmoins, ce sont des cellules polarisées puisque la matrice qu'ils produisent est libérée le long de l'interface ostéoblastes-os.

L'**ostéoïde**, une MEC osseuse nouvellement synthétisée, se dépose progressivement sous forme de bandes ou lamelles. Peu à peu, les ostéoblastes sont piégés à l'intérieur de l'ostéoïde et deviennent des ostéocytes lorsque la matrice se calcifie.

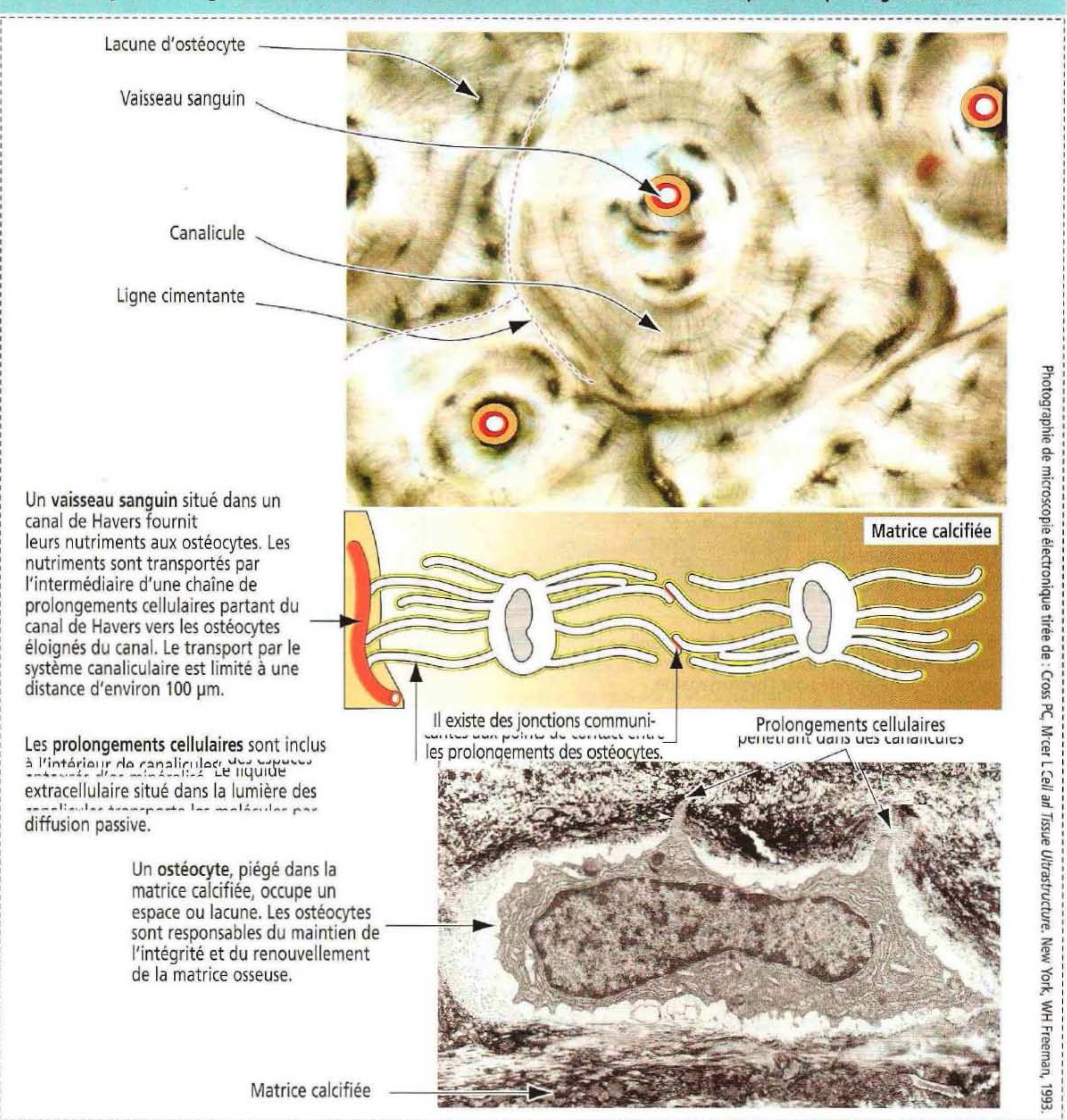
Couche d'ostéoblastes

Formation d'os lamellaire. Les lamelles peuvent être observées après marquage par un fluorochrome.
Le front de minéralisation avance d'1 à 2 µm par jour.

Photographies tirées de : Schenk RK, Felix R, Hofstetter W : *Connective Tissue and its Heritable Disorders*. New York, Wiley-Liss, 1993.

Figure 4-22

Les ostéocytes sont logés à l'intérieur de lacunes et sont connectés les uns aux autres par leurs prolongements cellulaires



1. **Soutien et protection du corps et des organes.**
2. **Réservoir d'ions calcium et phosphate.**

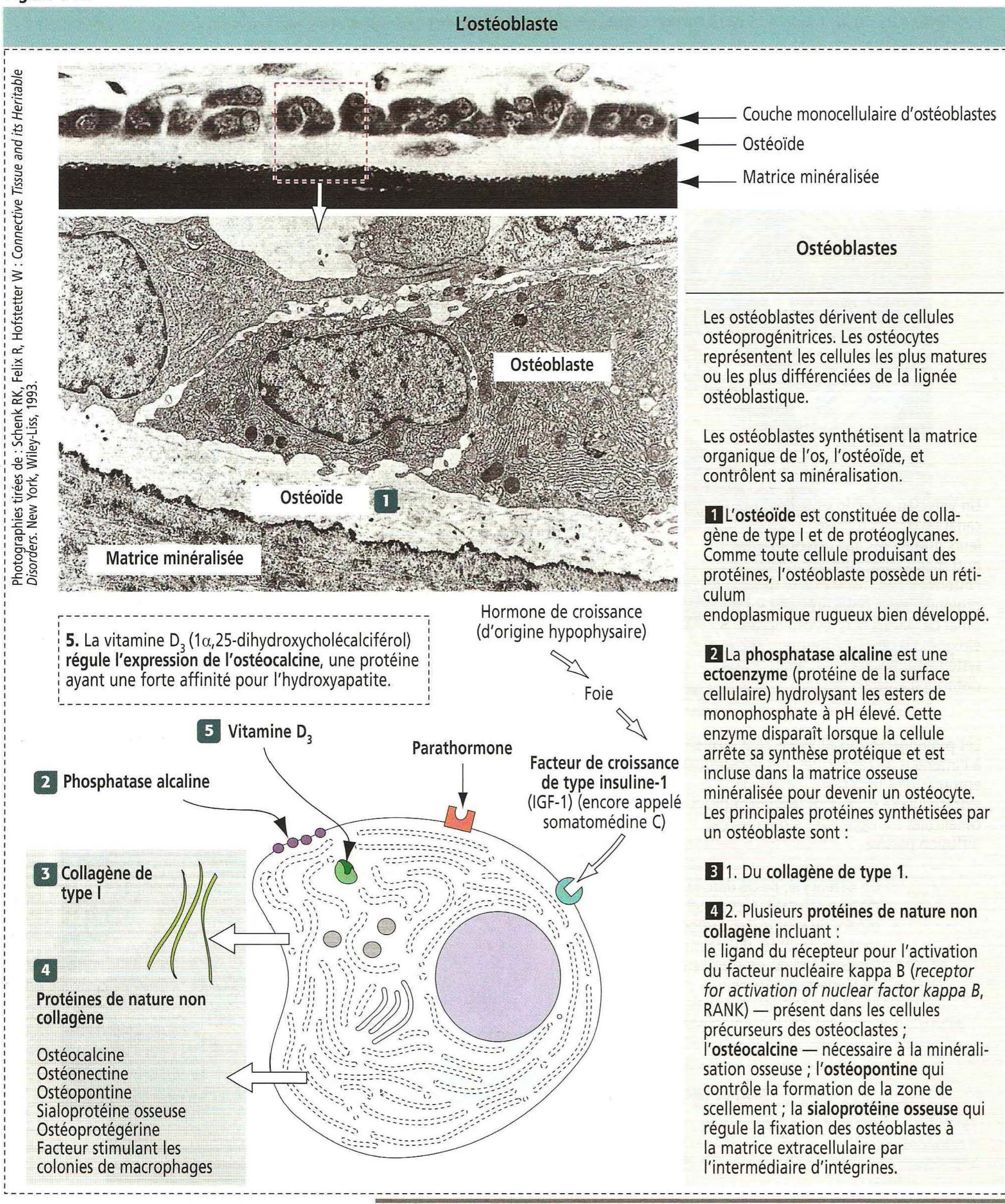
Différents types de tissu osseux

On distingue deux formes de tissu osseux **en fonction de leur aspect macroscopique** (Figure 4-19) :

1. **L'os compact.**
2. **L'os spongieux.**

L'os compact apparaît comme une masse solide. L'os spongieux est constitué d'un réseau de **spicules osseux** ou **travées** délimitant des espaces emplis de moelle osseuse.

Figure 4-23



Dans les os longs, comme le fémur, le fût ou **diaphyse** est constitué d'os compact formant un cylindre creux dont l'espace central est appelé **cavité médullaire**.

Les extrémités des os longs, appelées **épiphyses**, sont formées d'**os spongieux** recouvert par une fine coque d'os compact. Pendant la croissance, les épiphyses sont séparées de la diaphyse par une **plaque épiphysaire** cartilagineuse (*N.D.T.* : ou cartilage de conju-

gaison), reliée à la diaphyse par de l'os spongieux. Une région intermédiaire effilée, appelée **métaphyse**, relie l'épiphyse à la diaphyse. **La plaque épiphysaire et l'os spongieux avoisinant représentent la zone de croissance, responsable de l'allongement de l'os qui grandit.**

Les **surfaces articulaires** situées aux extrémités des os longs sont recouvertes de **cartilage hyalin** appelé **cartilage articulaire**. En dehors des surfaces articulaires et des zones d'insertion des tendons et des ligaments, la plupart des os sont recouverts de **périoste**, une couche de tissu conjonctif spécialisé à **potentiel ostéogène**.

La **cavité médullaire** de la diaphyse et les espaces situés à l'intérieur de l'os spongieux sont bordés par l'**endoste**, ayant également un potentiel ostéogène.

On distingue deux types d'os en fonction de l'**organisation microscopique de leur MEC** :

1. L'**os lamellaire**, typique de l'os mature ou compact.
2. L'**os réticulaire**, observé dans l'os en développement.

L'**os lamellaire** est constitué de **lamelles**, essentiellement composées de **matrice osseuse**, une substance minéralisée déposée en couches (lamelles), et d'**ostéocytes** occupant chacun une cavité ou **lacune** possédant des **canalicules** radiaires ramifiés qui pénètrent dans les lamelles des lacunes voisines.

On observe quatre types de structures différentes dans l'os lamellaire (Figure 4-20) :

1. Les **ostéons** ou **systèmes haversiens**, formés de lamelles concentriques autour d'un canal vasculaire longitudinal.
2. Les **lamelles interstitielles**, observées entre les ostéons dont elles sont séparées par une fine couche appelée **ligne cimentante**.
3. Les **lamelles circonférencielles externes**, situées à la face externe de l'os compact, sous le périoste.
4. Les **lamelles circonférencielles internes**, observées à la face interne surmontant l'endoste.

Dans l'os compact, les **canaux vasculaires** possèdent deux orientations respectant celle des structures lamellaires :

1. Les capillaires et les veinules post-capillaires longitudinaux, cheminent au centre de l'ostéon dans un espace appelé **canal de Havers** (Figures 4-20, 4-21 et 4-22).
2. Les canaux de Havers sont interconnectés par des canaux transversaux ou obliques appelés **canaux de Volkmann**, qui contiennent les vaisseaux sanguins provenant de la moelle et, pour certains, du périoste.

Le périoste et l'endoste

Au cours de la croissance embryonnaire et post-natale, le **périoste** est constitué d'une **couche interne** de cellules élaborant l'os (ostéoblastes) en contact direct avec l'os. Cette couche est appelée **couche ostéogène**. Chez l'adulte, le périoste contient des cellules conjonctives inactives conservant leur potentiel ostéogène qu'elles retrouvent en cas de lésion osseuse nécessitant une réparation.

La **couche externe** est riche en vaisseaux sanguins dont certains pénètrent dans les canaux de Volkmann, et d'épaisses fibres de collagène d'ancrage, les **fibres de Sharpey**, qui s'insinuent en profondeur dans les lamelles circonférencielles externes (voir Figure 4-20).

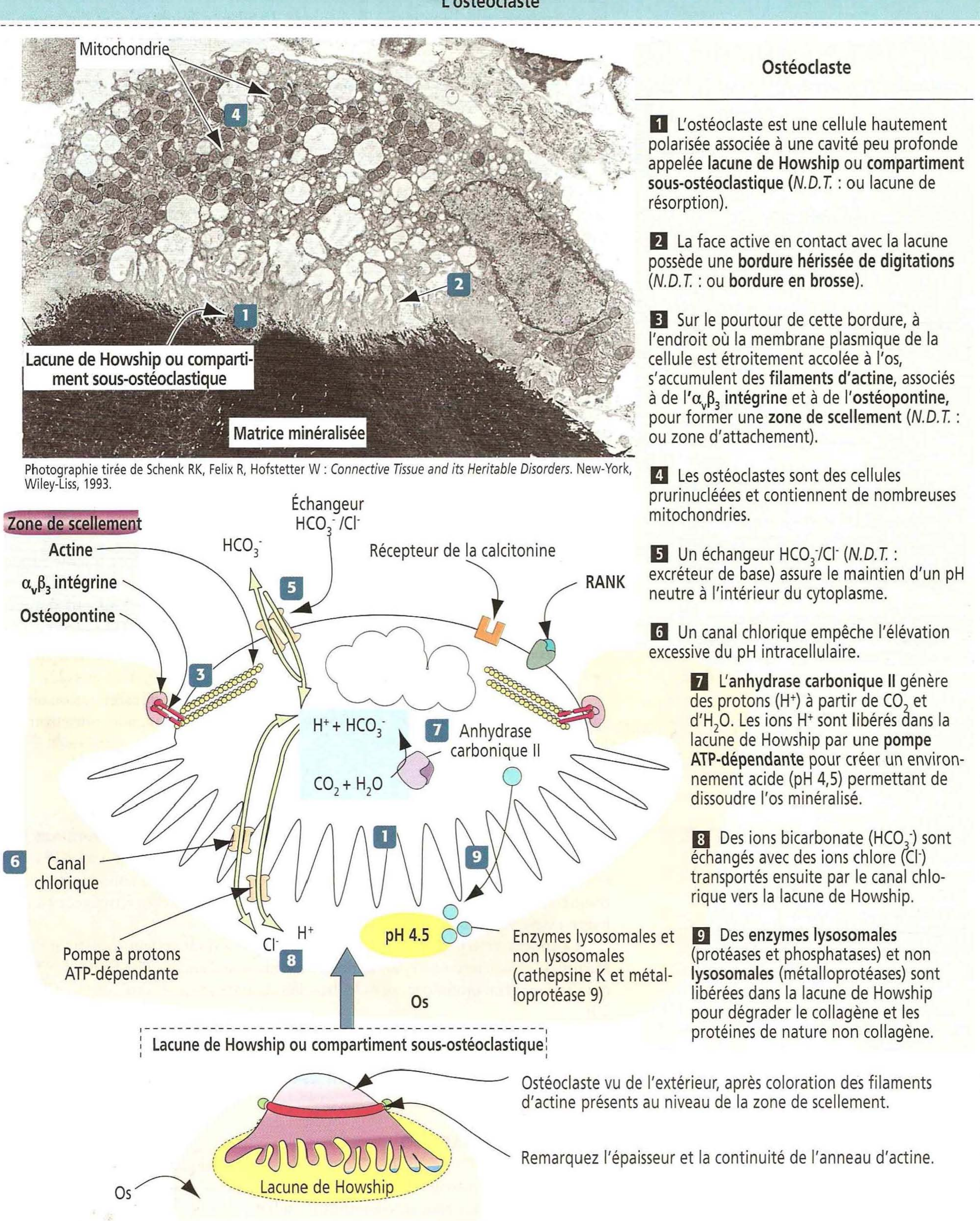
L'**endoste** est constitué de cellules pavimenteuses et de fibres de tissu conjonctif recouvrant les parois de l'os spongieux contenant la moelle osseuse et s'étendant dans l'ensemble des cavités de l'os, y compris les canaux de Havers.

La matrice osseuse

La **matrice osseuse** est constituée de composants **organiques** (35 %) et **inorganiques** (65 %). La matrice osseuse organique contient des **fibres de collagène de type I** (90 %) ; des **protéoglycanes**, riches en **chondroïtine-sulfate** et en **kératane-sulfate**, et de l'**acide hyaluronique** ; et des **protéines de nature non collagène**.

Le **collagène de type** I est la protéine prédominante de la matrice osseuse. Dans l'os lamellaire mature, les fibres de collagène s'organisent de façon très ordonnée, selon une disposition alternée des lamelles concentriques successives, respectant le grand axe du canal de Havers.

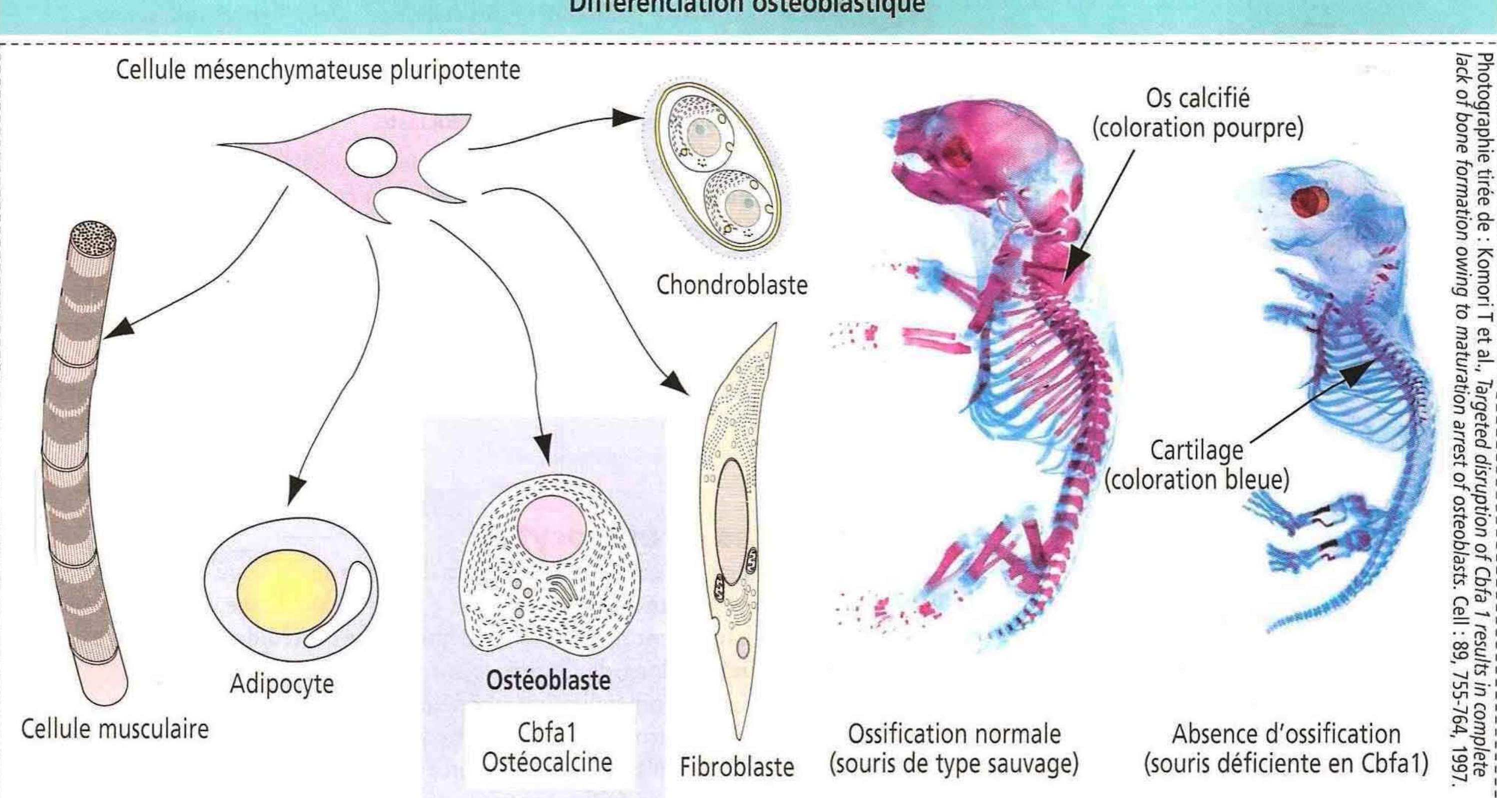
Figure 4-24



Les **protéines matricielles de nature non collagène** incluent l'**ostéocalcine**, l'**ostéopontine** et l'**ostéonectine**, synthétisée par les ostéoblastes et ayant pour seule propriété la minéralisation de l'os.

Figure 4-25

Différenciation ostéoblastique



Photographie tirée de : Komori T et al., *Targeted disruption of Cbfa 1 results in complete lack of bone formation owing to maturation arrest of osteoblasts.* Cell : 89, 755-764, 1997.

Application clinique : contrôle transcriptionnel de la différenciation ostéoblastique

La **formation de l'os** dépend de la synthèse et du dépôt de matrice extracellulaire osseuse par les ostéoblastes. Le **remodelage osseux** résulte de l'activité coordonnée des ostéoblastes et des ostéoclastes et est étroitement régulé par des mécanismes autocrine, paracrine et endocrine (parathormone, calcitonine et stéroïdes sexuels). L'**ostéoporose** est une maladie correspondant à un remodelage osseux dépendant des œstrogènes, dans laquelle la coordination entre les ostéoblastes et les ostéoclastes a disparu et qui aboutit à la réduction de la masse osseuse et à une augmentation du risque de fractures. **Le rôle essentiel d'un ostéoblaste différencié est la minéralisation de la matrice osseuse ou ostéoïde.**

Les ostéoblastes dérivent d'une cellule mésenchymateuse pluripotente donnant naissance aux cellules musculaires, aux adipocytes, aux fibroblastes et aux chondroblastes. Deux gènes spécifiques des ostéoblastes contrôlent la différenciation du progéniteur ostéoblastique :
Cbfa 1 (pour core-*b*inding *fa*ctor family) codant pour un facteur de transcription induisant la différenciation des ostéoblastes et contrôlant l'expression de l'ostéocalcine — et le gène de l'**ostéocalcine**, une protéine sécrétoire exprimée seulement par les ostéoblastes totalement différenciés.

Les souris **déficientes en Cbfa1** ont un squelette constitué de cartilage, sans aucun signe de différenciation ostéoblastique représentée par la formation d'os et la minéralisation.
De plus, du fait que les ostéoblastes régulent la formation des ostéoclastes, les souris déficientes en Cbfa1 sont dépourvues d'ostéoclastes. Les patients atteints de **dysplasie cléidocrânienne** (hypoplasie des clavicules et retard d'ossification des sutures de certains os du crâne) ont une mutation du gène *Cbfa1*.

La **leptine**, peptide synthétisé par les **adipocytes** ayant une affinité de liaison pour son récepteur situé dans l'**hypothalamus**, est également un régulateur de la formation osseuse par son action sur les ostéoblastes, ce mécanisme de contrôle hypothalamique étant encore peu clair à ce jour. Les patients atteints de **lipodystrophie** généralisée (absence d'adipocytes et de graisse blanche) présentent une **ostéosclérose** (durcissement anormal de l'os) et une croissance osseuse accélérée.

La synthèse d'ostéocalcine et d'ostéopontine augmente après stimulation par le métabolite actif de la vitamine D, le 1α,25-dihydroxycholécalciférol. L'ostéocalcine inhibe la fonction ostéoblastique.

L'ostéonectine n'est pas uniquement produite par les ostéoblastes mais est présente dans les tissus subissant un remodelage et une morphogenèse.

La **sialoprotéine osseuse** est également un constituant de la matrice osseuse.

L'**ostéoprotégérine**, le **ligand de RANK** et le **facteur stimulant la formation de colonies de macrophages** sont produits par les ostéoblastes et interviennent dans la régulation de la différenciation des ostéoclastes (voir Figure 4-26).

La **composante inorganique de l'os** est essentiellement représentée par des dépôts de **phosphate de calcium** ayant les caractéristiques de cristaux d'**hydroxyapatite**. Les cristaux sont répartis sur toute la longueur des fibres de collagène et leur assemblage fait intervenir des protéines de nature non collagène.

Constituants cellulaires de l'os

Les os en croissance active contiennent des cellules de deux lignées différentes :

1. La **lignée ostéoblastique**, incluant les **cellules ostéoprogénitrices**, les **ostéoblastes** et les **ostéocytes**.
2. La **lignée monocyte-macrophage-ostéoclaste**.

Les **cellules ostéoprogénitrices** sont d'**origine mésenchymateuse** et ont les **propriétés des cellules souches** : un **pouvoir de prolifération** et une **capacité de différenciation**. Les cellules ostéoprogénitrices se transforment en ostéoblastes par un mécanisme de régulation impliquant des facteurs de croissance et de transcription, et sont présentes dans la couche interne du périoste et l'endoste. Les ostéoblastes deviennent des ostéocytes lorsqu'ils sont piégés à l'intérieur de la matrice minéralisée qu'ils produisent.

Les cellules ostéoprogénitrices persistent après la naissance sous forme de **cellules bordant l'os** ; elles sont réactivées chez l'adulte lors de la réparation de fractures et d'autres lésions.

Ostéoblastes et ostéocytes

Les **ostéoblastes** sont des cellules épithélioïdes de forme cubique ou cylindrique, formant une couche unique recouvrant tous les sites de formation active d'os. Les ostéoblastes sont des cellules hautement polarisées : ils déposent de l'**ostéoïde**, **matrice organique de l'os non minéralisée**, le long de l'interface entre les ostéoblastes et l'os. Les ostéoblastes initient et contrôlent la minéralisation ultérieure de l'ostéoïde.

En microscopie électronique, les ostéoblastes expriment les caractères typiques de cellules engagées activement dans la synthèse, la glycosylation et la sécrétion de protéines. Leurs produits spécifiques sont le **collagène de type I**, l'**ostéocalcine**, l'**ostéopontine** et la **sialoprotéine osseuse** (voir Figure 4-23). Les ostéoblastes sont le site d'une forte réaction cytochimique faisant intervenir la **phosphatase alcaline**, qui disparaît lorsque les cellules sont piégées dans la matrice et deviennent des ostéocytes. De plus, les ostéoblastes produisent des facteurs de croissance, en particulier des membres de la **famille des protéines morphogénétiques osseuses** induisant l'ostéogenèse.

Lorsque la formation de l'os est achevée, les ostéoblastes s'aplatissent et se transforment en ostéocytes.

Les **ostéocytes**, les cellules les plus matures ou complètement différenciées de la lignée ostéoblastique, assurent le maintien de la MEC de l'os.

Les ostéocytes sont des cellules très ramifiées dont le corps cellulaire occupe de petits espaces, appelés **lacunes**, entre les lamelles. De petits canaux, les **canalicules**, cheminent à travers les lamelles et relient des lamelles voisines. Les prolongements des cellules adjacentes — que l'on observe à l'intérieur des canalicules — sont connectés par des **jonctions communicantes** (*gap junctions*) (voir Figure 4-22).

Les substances nutritives diffusent à partir d'un vaisseau sanguin voisin, à l'intérieur du canal de Havers, par l'intermédiaire des canalicules jusqu'à la lacune.

La vie d'un ostéocyte dépend de ce processus de diffusion de nutriments et la vie de la matrice dépend de l'ostéocyte. Les ostéocytes peuvent rester en vie plusieurs années du moment que leur vascularisation n'est pas interrompue.

Dans l'os compact, 4 à 20 lamelles se disposent de manière concentrique autour du canal de Havers ; elles contiennent un vaisseau sanguin, soit de type capillaire, soit de type veinule post-capillaire.

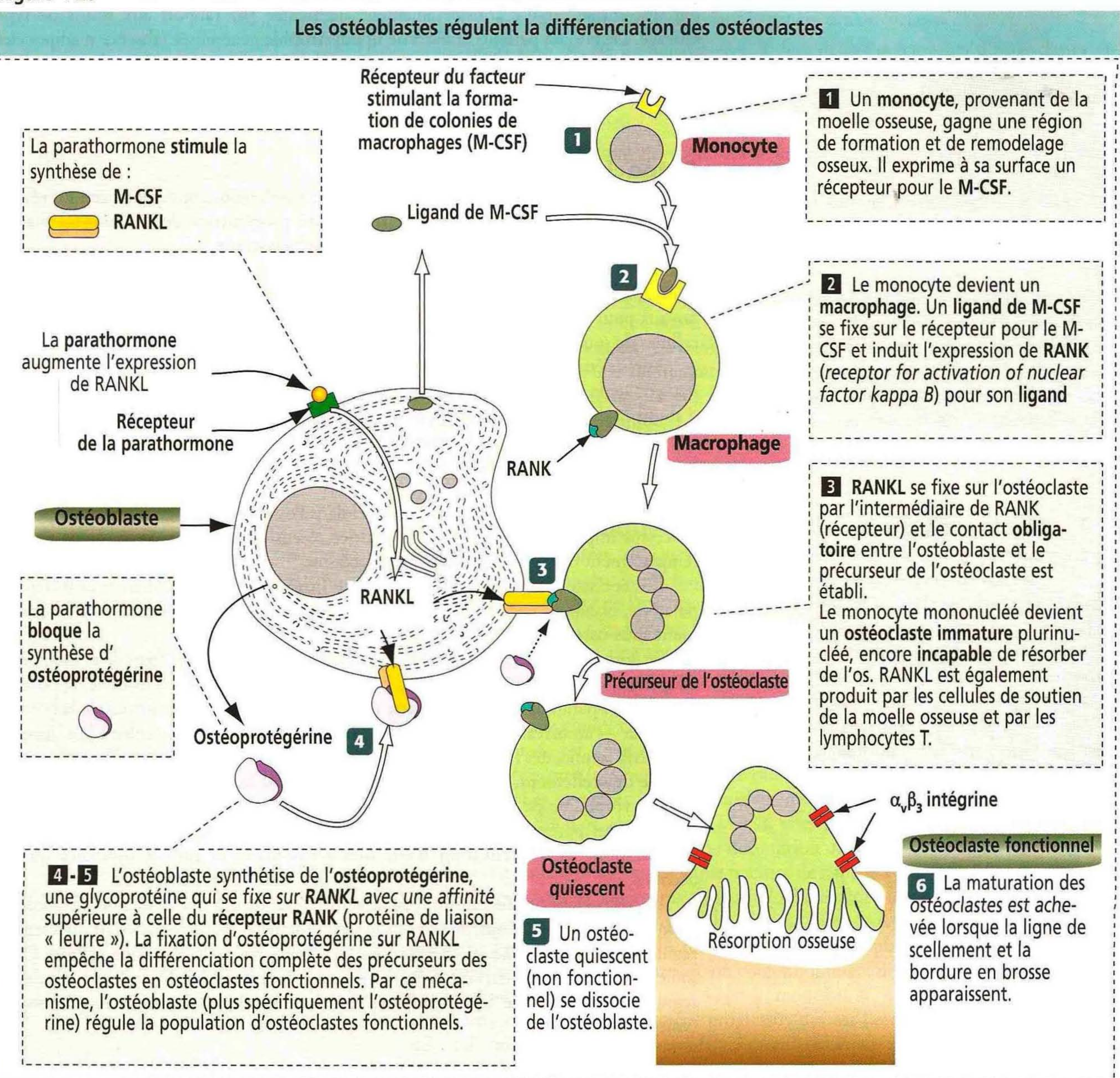
Application clinique : différenciation ostéoblastique

Les ostéoblastes dérivent d'une cellule mésenchymateuse pluripotente qui est également le précurseur des cellules musculaires, des adipocytes, des fibroblastes et des chondroblastes.

La différenciation de l'ostéoblaste est contrôlée par des facteurs de croissance et de transcription. Plusieurs membres de la **famille des protéines morphogénétiques osseuses** (BMP) et le **facteur de transformation cellulaire β** peuvent réguler le développement embryonnaire et la différenciation de l'ostéoblaste.

Deux gènes spécifiques de l'ostéoblaste régulent la différenciation du progéniteur ostéoblastique (voir Fig. 4-25) : ***Cbfa1*** (pour *c*ore-*b*inding *fa*ctor family) code pour un **facteur de transcription** induisant la différenciation des ostéoblastes et contrôlant l'expression de l'ostéocalcine.

Figure 4-26



Cbfa1 est l'indicateur le plus précoce et le plus spécifique de l'ostéogenèse et son expression est induite par BMP7, suivie par l'expression d'ostéocalcine et d'ostéopontine. L'**ostéocalcine** est une protéine sécrétoire spécifique exprimée uniquement par les ostéoblastes complètement différenciés, sous le contrôle de Cbfa1.

Les **souris déficientes en Cbfa1** se développent jusqu'au terme et ont un squelette uniquement constitué de cartilage. Chez ces souris, on n'observe pas de signes de différenciation ostéoblastique ni de formation d'os. De plus, les souris déficientes en Cbfa1 sont dépourvues d'ostéoclastes. Comme nous le verrons bientôt, les ostéoblastes régulent la formation des ostéoclastes. Parallèlement à ce que l'on observe au niveau du squelette des souris déficientes en Cbfa1, il existe chez l'homme une maladie appelée **dysplasie cléidocrânienne** (CCD). La CCD se caractérise par une hypoplasie des clavicules, un retard d'ossification des sutures de certains os du crâne et des mutations du gène *Cbfa1*.

La **leptine**, un peptide synthétisé par les **adipocytes** ayant une affinité de liaison pour son récepteur **hypothalamique**, régule la formation de l'os par un mécanisme central. Bien que les détails de ce mécanisme de contrôle hypothalamique par la leptine soient encore inconnus, on sait que les souris déficientes en leptine ou en son récepteur

ont une masse osseuse considérablement augmentée par rapport aux souris de type sauvage. De fait, les patients atteints de **lipodystrophie** généralisée (absence d'adipocytes et de graisse blanche) présentent une **ostéosclérose** (augmentation de la dureté de l'os) et une croissance osseuse accélérée.

Ostéoclastes

Les **ostéoclastes** n'appartiennent pas à la lignée des cellules ostéoprogénitrices. En réalité, les ostéoclastes dérivent de la **lignée médullaire progénitrice des monocytes-macrophages**, qui diverge en une **voie progénitrice ostéoclastique**.

Les précurseurs cellulaires des ostéoclastes sont des **monocytes** qui gagnent l'os par la circulation sanguine et fusionnent en cellules plurinucléées avec parfois jusqu'à 30 noyaux pour former des ostéoclastes selon un processus régulé par les ostéoblastes et les cellules de soutien de la moelle osseuse (voir Figure 4-26).

Après s'être attachés à la matrice osseuse cible, les ostéoclastes génèrent un environnement acide clos nécessaire à la résorption osseuse. La résorption osseuse implique tout d'abord la dissolution des composants inorganiques de l'os (déminéralisation osseuse) régulée par une H^+-ATPase (adénosine triphosphatase) en milieu acide, puis la dégradation enzymatique de la composante organique par une protéase lysosomale, la cathepsine K.

Les ostéoclastes jouent un rôle essentiel dans l'os en remodelage et en formation. Ce processus implique la destruction de matrice osseuse en plusieurs sites, suivie par son remplacement d'os néoformé par les ostéoblastes.

L'ostéoclaste est une volumineuse cellule (jusqu'à 100 µm de diamètre) fortement polarisée, occupant une cavité peu profonde appelée **lacune de Howship** ou **compartiment sous-ostéoclastique** (Figure 4-24).

Le domaine cellulaire faisant face à la lacune possède des replis épais de sa membrane plasmique, constituant la **bordure en brosse**. Lorsque la cellule est inactive, la bordure en brosse disparaît et l'ostéoclaste entre en phase de repos. Sur le pourtour de la bordure en brosse — au niveau où la membrane cellulaire est étroitement accolée à l'os, juste au bord de la lacune, des **filaments d'actine** s'accumulent et forment, avec l'**intégrine** $\alpha_v\beta_3$, la **zone de scellement**. La zone de scellement ferme la lacune de résorption osseuse.

Le cytoplasme de l'ostéoclaste est **très riche en mitochondries**, source d'ATP pour alimenter les pompes à protons nécessaires à l'**acidification du compartiment sous-ostéoclastique** et à l'**activation d'enzymes lysosomales** et **non lysosomales** qui en découle.

Les ostéoclastes sont transitoirement actifs en réponse à une demande métabolique de mobilisation du calcium, de l'os vers le sang. L'activité des ostéoclastes est directement régulée par la **calcitonine** (synthétisée par les cellules parafolliculaires ou **cellules C** des follicules thyroïdiens, dérivant de la crête neurale), la **vitamine** D_3 et les molécules de régulation produites par les ostéoblastes et les cellules de soutien de la moelle osseuse (voir ci-dessous).

Régulation de la différenciation ostéoclastique

Le **facteur stimulant la formation de colonies de macrophages** (M-CSF) est un produit sécrété par les ostéoblastes. Le M-CSF est nécessaire à la survie et à la prolifération du précurseur des ostéoclastes, le monocyte-macrophage (Figure 4-26). Les **ostéoblastes** et les **cellules de soutien de la moelle osseuse** produisent du **ligand d'activation du facteur nucléaire kappa B** (NF-κB) (RANKL) ayant une affinité de liaison pour le **récepteur RANK**. Nous avons vu dans le Chapitre 3 (Figure 3-8), que le NF-κB est un facteur de transcription hétérodimérique essentiel, activé en réponse à un signal inflammatoire ou immunologique.

L'interaction du récepteur RANK, exprimé à la surface des cellules précurseurs des ostéoclastes, avec RANKL, exprimé à la surface des ostéoblastes, détermine le contact de cellule à cellule nécessaire à la maturation ultérieure du précurseur ostéoclastique. Les ostéoblastes synthétisent de l'**ostéoprotégérine**, une protéine ayant une forte affinité pour RANKL. L'ostéoprotégérine est une protéine soluble jouant le rôle d'un leurre qui se lie avec RANKL, empêchant l'interaction RANK-RANKL. Ainsi, **l'ostéoprotégérine module le processus ostéoclastogène**.

Deux protéines sont essentielles dans la genèse des ostéoclastes :

1. Le M-CSF pousse les macrophages à devenir des **précurseurs d'ostéoclastes en prolifération.**

2. RANKL stimule les cellules induites par le M-CSF pour qu'elles **se différencient** en ostéoclastes fonctionnels.

RANK et RANKL sont des membres de la superfamille de récepteurs et de ligands du **facteur de nécrose tumorale.**

L'**hormone parathyroïdienne** (**parathormone**) stimule l'expression de RANKL au pouvoir ostéoclastogène. Par ce mécanisme, le pool de RANKL augmente par rapport à l'ostéoprotégérine. Un excès de parathormone augmente l'ostéoclastogenèse (voir Chapitre 19).

Chez la souris mutante ***op/op***, l'absence de M-CSF entraîne une **ostéopétrose** (Gr. *osteon*, os ; *petra*, pierre ; *osis*, condition), regroupant des maladies dues à un **dysfonctionnement des ostéoclastes.** En comparaison, l'**ostéosclérose** est une augmentation de la masse osseuse liée à une **augmentation de l'activité des ostéoblastes.** Chez l'homme, l'ostéopétrose se caractérise par une **densité osseuse anormalement élevée** due à l'**absence d'activité ostéoclastique.** Dans les os longs, cet état aboutit à **l'occlusion des espaces médullaires** et à une **anémie.**

Application clinique : ostéoporose et ostéomalacie

L'**ostéoporose** (Gr. *osteon*, os ; *poros*, pore ; *osis*, condition) est définie par une perte de masse osseuse aboutissant à une fragilité de l'os et à un risque élevé de fractures.

La principale cause de l'ostéoporose est la carence en stéroïde sexuel de type **œstrogène** qui survient chez les femmes ménopausées. Dans cette condition, la quantité d'os âgé réabsorbé — due à une **augmentation du nombre des ostéoclastes** — dépasse la quantité d'os néoformé. Ce turn-over accéléré peut être inversé par un traitement œstrogénique et un apport supplémentaire de calcium et de vitamine D. L'ostéoporose et les fractures ostéoporotiques s'observent également chez l'homme.

L'ostéoporose est asymptomatique jusqu'à l'apparition de déformations squelettiques et de fractures (typiquement au niveau de la colonne vertébrale, de la hanche et du poignet). Les **vertèbres** sont principalement constituées d'**os trabéculaire** entouré d'une fine couche d'os compact. De ce fait, elles peuvent s'écraser ou s'enfoncer vers l'avant, entraînant des douleurs et une diminution de taille. Les personnes âgées ostéoporotiques sont peu prédisposées à une fracture de hanche à moins qu'elles ne tombent.

Le diagnostic d'ostéoporose se fait radiologiquement ou, surtout, par la mesure de la densité osseuse par la technique DEXA (*dual-energy x-ray absorptiometry*, absorptiométrie biphotonique). La DEXA mesure l'absorption de photons à partir d'une source de rayons X pour estimer la quantité du contenu minéral de l'os.

L'**ostéomalacie** (Gr. *osteon*, os ; *malakia*, mollesse) est une maladie caractérisée par une courbure et un ramollissement progressifs des os. Le ramollissement est lié à un défaut de **minéralisation de l'ostéoïde** par carence en vitamine D ou tubulopathie rénale (voir Chapitre 14). Chez le sujet jeune, un défaut de **minéralisation du cartilage** au niveau de la plaque épiphysaire (voir Chapitre 5) provoque un trouble appelée **rachitisme** (**ostéomalacie juvénile**). L'ostéomalacie peut résulter d'une carence en vitamine D (par exemple, par malabsorption intestinale) ou d'anomalies héréditaires de l'activation de la vitamine D (par exemple, dans la **déficience en 1α-hydroxylase** d'origine rénale, dans laquelle le calciférol n'est pas converti dans la forme active de la vitamine D, le **calcitriol** ; voir vitamine D dans le Chapitre 19).

5. OSTÉOGENÈSE

Formation de l'os (ostéogenèse ou ossification)

L'os se développe par remplacement d'un tissu conjonctif préexistant. Les deux mécanismes de formation de l'os ou ostéogenèse observés chez l'embryon sont : (1) l'**ossification endomembraneuse**, dans laquelle le tissu osseux se dépose directement dans le tissu conjonctif primitif ou **mésenchyme** (Figures 5-1 et 5-2) et (2) l'**ossification endochondrale** dans laquelle le tissu osseux remplace un **cartilage hyalin** préexistant, ébauche ou modèle de l'os futur (Figures 5-3, 5-4 et 5-5).

Le mécanisme de dépôt de la matrice osseuse est globalement le même au cours de l'ossification endomembraneuse et de l'ossification endochondrale : **un réseau trabéculaire initial ou os spongieux primitif se dépose d'abord avant de se transformer en os mature.** Mais il existe une différence : **dans l'ossification endochondrale, le cartilage est remplacé par de la matrice osseuse.**

Ossification endomembraneuse

Les os de membrane comme les os plats du crâne se développent par ossification endomembraneuse. Ce mécanisme se déroule selon la séquence suivante (Figure 5-1) :

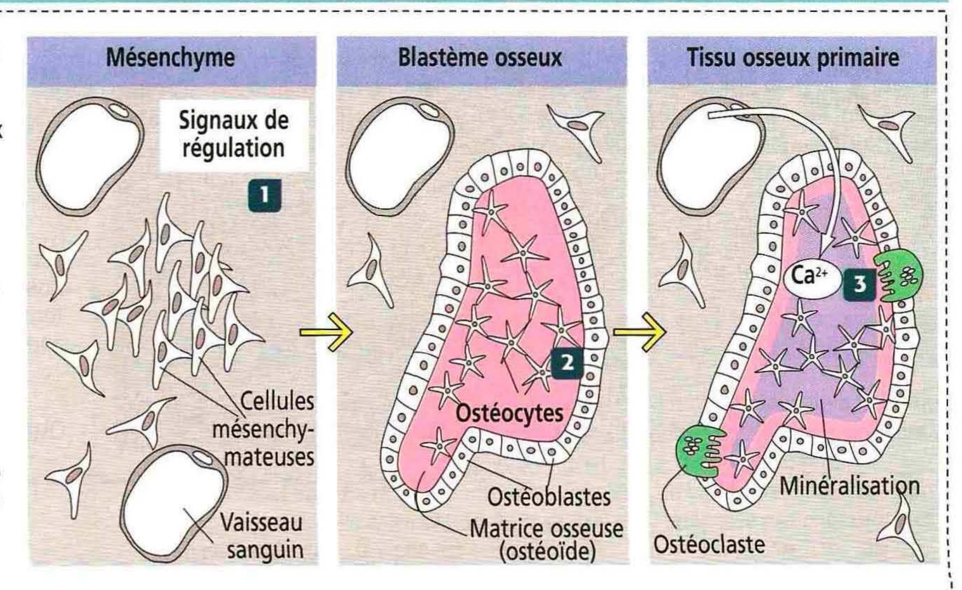
Figure 5-1

Ossification endomembraneuse

1 Les cellules mésenchymateuses s'agrègent sans cartilage intermédiaire. Ce processus est contrôlé par des **signaux de régulation** reposant sur les polypeptides appartenant aux familles **Wnt, Hedgehog, facteur de croissance des fibroblastes** et **facteur de croissance cellulaire β**.

2 Les cellules mésenchymateuses se différencient en **ostéoblastes**. Un **blastème osseux** se constitue. Au centre de ce blastème, les ostéocytes sont reliés entre eux par leurs prolongements cellulaires formant un **syncytium fonctionnel**. Les ostéoblastes revêtent le blastème osseux en surface.

3 La **matrice osseuse** (ostéoïde) est déposée par les ostéoblastes. Dans un second temps, le **processus de minéralisation** utilise du Ca^{2+}, transporté par les vaisseaux sanguins, aboutissant à la formation du **tissu osseux primaire**. Les **ostéoclastes** initient le remodelage du tissu osseux.



Organisation d'un centre d'ossification primaire

De très nombreuses travées isolées s'élargissent par croissance appositionnelle et fusionnent ultérieurement pour former un centre d'ossification primaire pendant la première étape de l'ossification endomembraneuse.

Bien que la formation du **tissu osseux primaire** commence par un mécanisme **interstitiel**, la croissance se fait rapidement **par apposition**.
Les **ostéocytes** commencent à être piégés dans l'ostéoïde calcifiée.

À la surface de l'ostéoïde, les ostéoblastes poursuivent leur dépôt de matrice par apposition, celle-ci étant principalement constituée de **collagène de type I** et de **protéines de nature non collagène.**

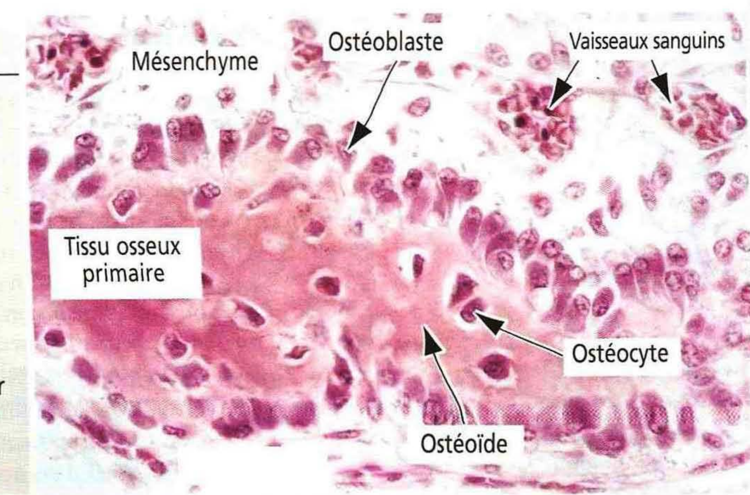
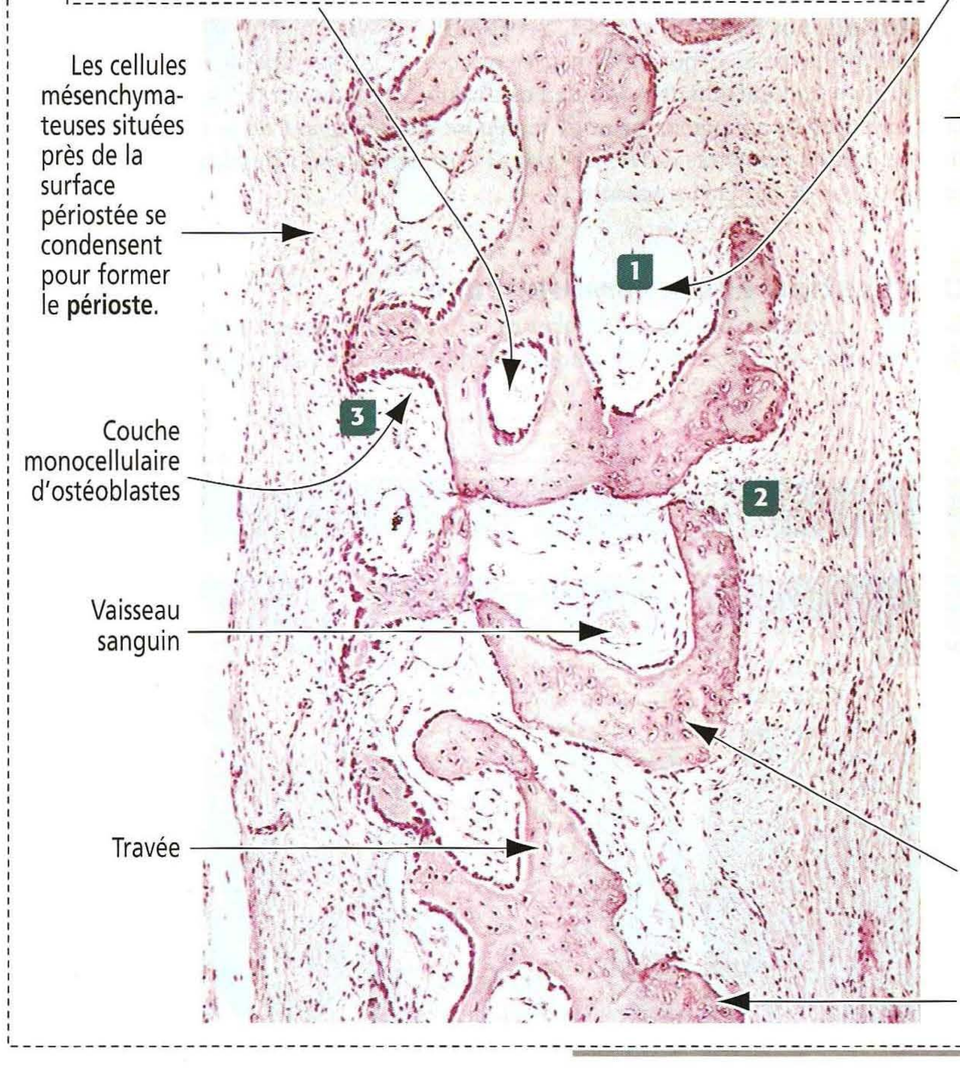


Figure 5-2

Ossification endomembraneuse

Le dépôt continu d'os sur les surfaces trabéculaires aboutit au comblement des espaces intertrabéculaires et, ainsi, à la **formation d'os compact**. Dans d'autres régions, l'épaississement des travées ne se fait pas et le tissu conjonctif présent dans les espaces intertrabéculaires se différencie en **tissu hématopoïétique**. L'os spongieux primaire persiste sous l'appellation d'**os spongieux**.



Ossification endomembraneuse

Les os pariétaux et frontal ainsi qu'une partie des os occipital, temporaux et maxillaires, se développent par ossification endomembraneuse.

Dans l'ossification endomembraneuse :

1 Un **tissu conjonctif primitif bien vascularisé est nécessaire.**

2 La formation d'os **n'est pas précédée** par la formation de **cartilage.**

3 Un agrégat de cellules mésenchymateuses se différencie **directement** en ostéoblastes producteurs d'ostéoïde.

1. Le mésenchyme embryonnaire se transforme en un tissu conjonctif richement vascularisé. Des cellules mésenchymateuses analogues aux fibroblastes, incluses dans une matrice extracellulaire gélatineuse contenant des fibres de collagène, se regroupent.

2. Les cellules mésenchymateuses acquièrent la forme cylindrique typique des **ostéoblastes** et commencent à sécréter la **matrice osseuse**. De nombreux centres d'ossification se développent et fusionnent ultérieurement, formant un réseau de **travées** anastomosées ressemblant à une éponge, d'où le nom d'**os spongieux primaire**.

3. Du fait de l'orientation **aléatoire** des fibres de collagène des travées nouvellement formées, l'os endomembraneux primitif est appelé **os réticulaire** — par opposition à l'**os lamellaire** formé ultérieurement au cours du remodelage osseux.

4. Du phosphate de calcium se dépose dans la matrice osseuse qui s'étale par **apposition. Il n'y a pas de croissance osseuse interstitielle.**

5. La minéralisation de la matrice osseuse aboutit à deux nouveaux phénomènes (Figure 5-2) : l'inclusion des ostéoblastes qui deviennent des **ostéocytes** au fur et à mesure de l'épaississement des travées, et l'occlusion partielle des canaux périvasculaires qui assument une nouvelle fonction d'**hématopoïèse** par la transformation des cellules mésenchymateuses en précurseurs sanguins.

Les ostéocytes restent reliés les uns aux autres par des prolongements cytoplasmiques enfermés dans des canalicules, et de nouveaux ostéoblastes naissent des cellules ostéoprogénitrices voisines des vaisseaux sanguins.

Les phases finales de développement incluent :

1. **La transformation de l'os réticulaire en os lamellaire.** Dans l'os lamellaire, les fibres de collagène nouvellement synthétisées s'alignent en faisceaux **réguliers**. Les lamelles se disposent en anneaux concentriques autour d'un vaisseau sanguin central occupant le canal de Havers pour former les **ostéons** ou **systèmes haversiens**. Les os de membrane persistent sous forme d'os spongieux au centre, la **diploë**, enfermée par une couche interne et une couche externe d'os compact.

2. La condensation des couches externe et interne de tissu conjonctif pour former respectivement le **périoste** et l'**endoste**, contenant des cellules fusiformes à potentiel ostéoprogéniteur.

À la naissance, le développement osseux n'est pas achevé et les os du crâne sont séparés par des espaces (**fontanelles**) contenant du tissu ostéogénique. Les os du jeune enfant contiennent à la fois de la matrice osseuse réticulaire et lamellaire.

Ossification endochondrale

L'ossification endochondrale est le processus par lequel les **modèles squelettiques de cartilage** sont remplacés par de l'os. Comme nous venons de le voir, l'ossification endomembraneuse est un mécanisme au cours duquel un **modèle squelettique mésenchymateux** est remplacé par de l'os, sans passer par un stade de cartilage. Les os des membres, la colonne vertébrale et le pelvis dérivent d'un modèle de cartilage hyalin.

Comme dans l'ossification endomembraneuse, un **centre d'ossification primaire** est formé au cours de l'ossification endochondrale (voir Figure 5-3). Contrairement à ce qui se produit dans l'ossification endomembraneuse, ce centre d'ossification dérive de la prolifération de chondrocytes ayant déposé une matrice extracellulaire contenant du collagène de type II.

Rapidement, les chondrocytes de la région centrale parviennent à maturation pour s'hypertrophier et synthétiser une matrice contenant du **collagène de type X**, marqueur des chondrocytes hypertrophiques. Des **facteurs angiogéniques** sécrétés par les chondrocytes hypertrophiques (**facteur de croissance endothélial vasculaire**, VEGF) indui-

Figure 5-3

Ossification endochondrale : centre d'ossification primaire

sent la formation de vaisseaux sanguins provenant du périchondre. Des cellules ostéoprogénitrices et hématopoïétiques sont apportées par les vaisseaux sanguins nouvellement formés.

Ces évènements aboutissent à la constitution du centre d'ossification primaire. Les chondrocytes hypertrophiques subissent le phénomène de l'apoptose tandis que la **calcification de la matrice** prend place dans la partie centrale du fût du modèle cartilagineux.

Dans le même temps, les cellules périchondrales internes expriment leur potentiel ostéogénique, formant une fine **collerette de périoste** (**virole périostée**, ***bone collar***) autour du fût central, la **diaphyse**. Ainsi, le centre d'ossification primaire se retrouve situé à l'intérieur d'un tube osseux. **La collerette périostée formée sous le périoste par ossification endomembraneuse est constituée d'os réticulaire.**

Les évènements suivants correspondent aux étapes ultérieures de l'ossification endochondrale (Figure 5-4) :

1. Les **vaisseaux sanguins** envahissent l'espace préalablement occupé par les chondrocytes hypertrophiques, se ramifient et se dirigent vers chaque extrémité du centre d'ossification. Les extrémités capillaires aveugles s'étendent dans les cavités creusées à l'intérieur du cartilage calcifié.

2. Des **cellules ostéoprogénitrices** et des cellules souches hématopoïétiques gagnent le cœur du cartilage calcifié par l'intermédiaire du tissu conjonctif périvasculaire entourant les vaisseaux sanguins invasifs. Les cellules ostéoprogénitrices se différencient alors en **ostéoblastes** qui s'accumulent à la surface du cartilage calcifié et commencent à déposer de la **matrice osseuse** (**ostéoïde**).

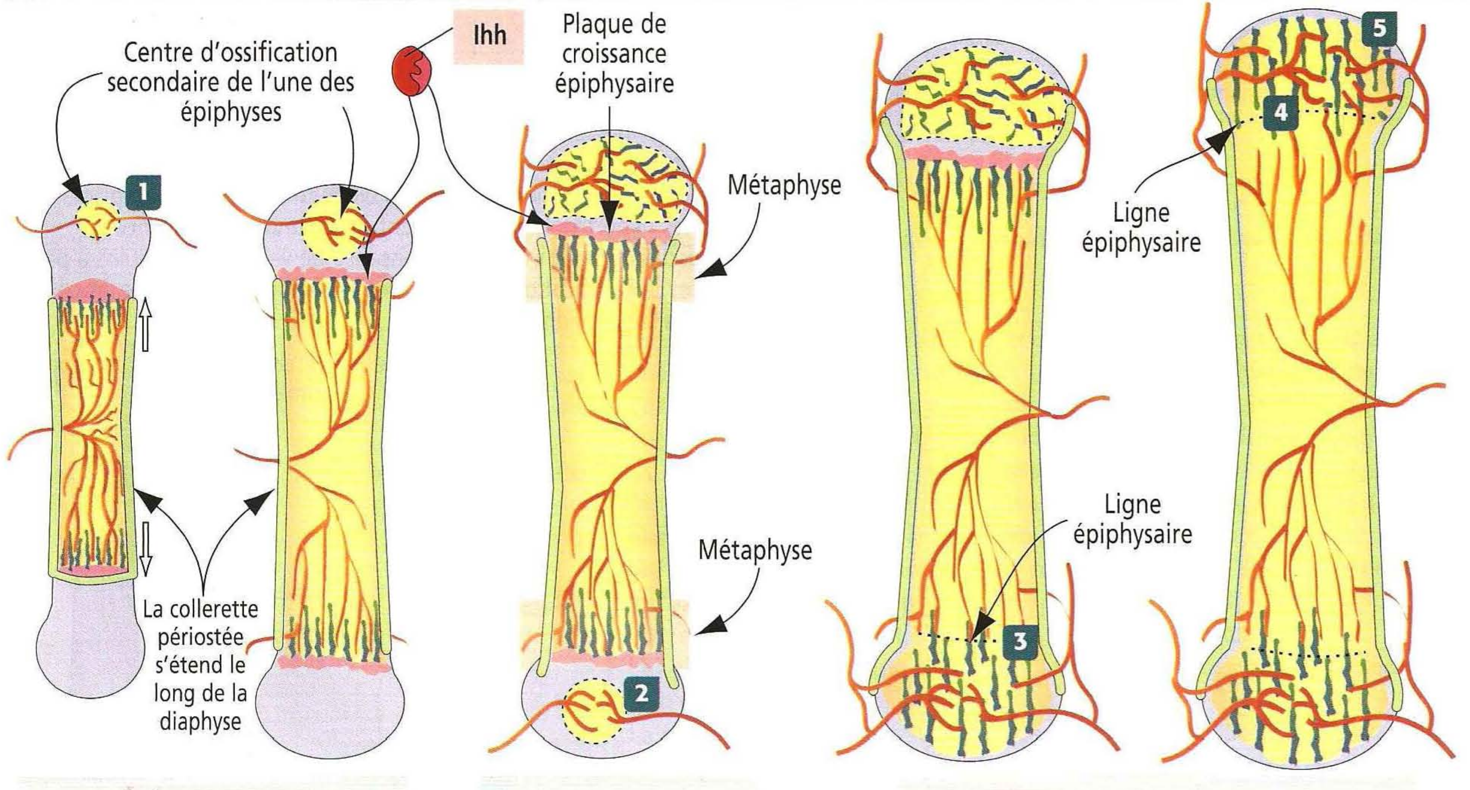
Figure 5-4

Ossification endochondrale : centres d'ossification secondaires

La **métaphyse** est la région de la diaphyse la plus proche des épiphyses. La **plaque de croissance épiphysaire cartilagineuse** (cartilage de conjugaison) située entre la métaphyse et l'épiphyse sera par la suite remplacée par de l'os. À cet endroit, l'os est particulièrement dense et forme une **ligne épiphysaire**. ***Indian hedgehog*** (**Ihh**), un membre de la famille des protéines Hedgehog, stimule la prolifération des chondrocytes dans la plaque de croissance épiphysaire et empêche leur hypertrophie.

4 Les vaisseaux sanguins provenant de la diaphyse et des épiphyses se connectent.

5 L'ensemble du cartilage épiphysaire est remplacé par de l'os, excepté au niveau de la **surface articulaire**.



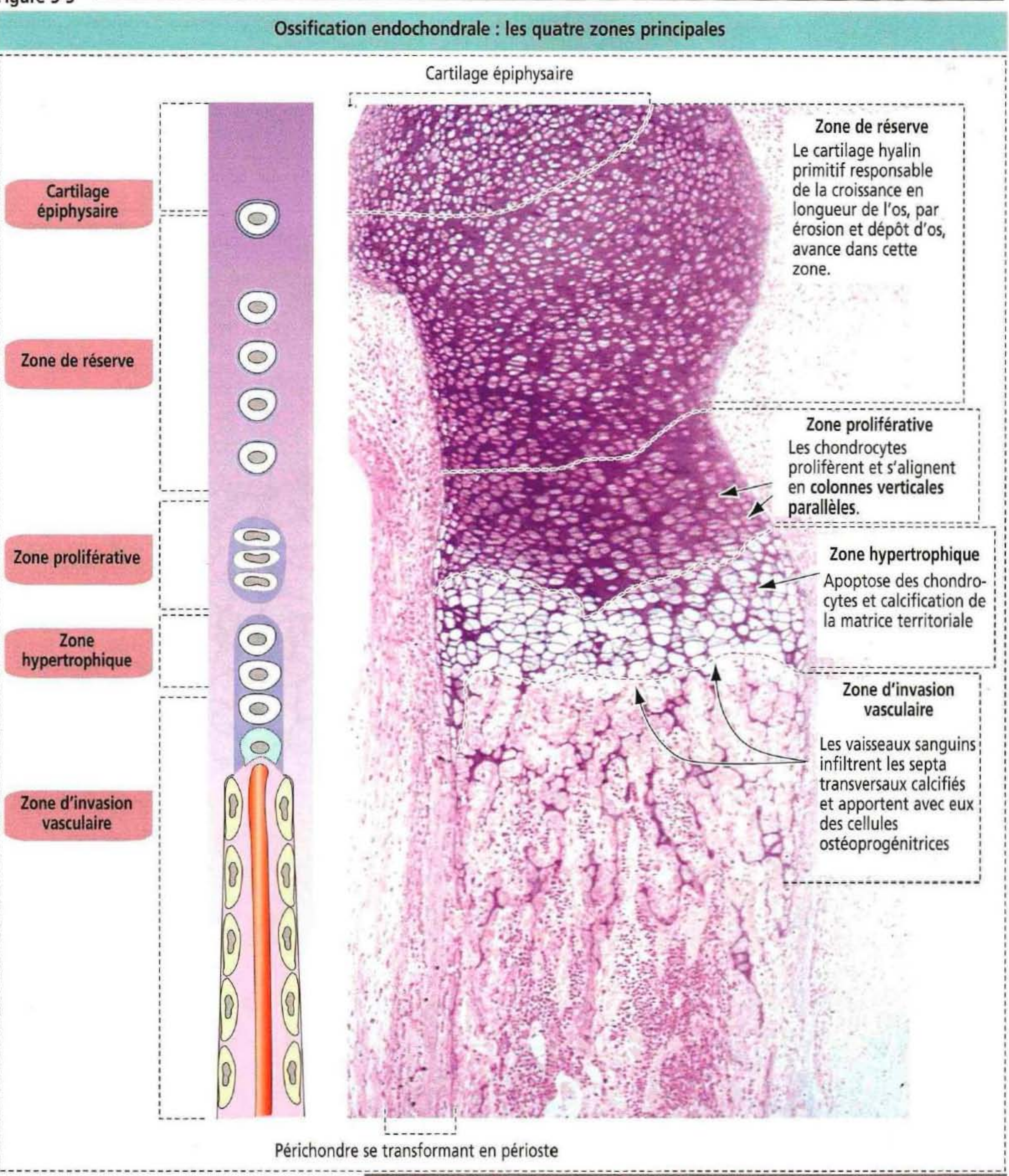
1 Des vaisseaux sanguins et du mésenchyme infiltrent l'épiphyse et un **centre d'ossification secondaire** se constitue.

2 Un centre d'ossification secondaire identique apparaît dans l'épiphyse opposée.

3 La **plaque épiphysaire** a été remplacée par une **ligne épiphysaire**. Ce phénomène se déroule progressivement, de la puberté à l'âge adulte ; par la suite, l'os long ne peut plus croître en longueur.

Figure 5-5

Ossification endochondrale : les quatre zones principales



3. À ce stade de développement, un **centre d'ossification primaire** — défini à la fois par la collerette périostée (**ossification de type endomembaneux**) et le centre d'ossification situé à l'intérieur du modèle cartilagineux — s'organise au niveau de la diaphyse. Des **centres d'ossification secondaires** se développent ensuite dans les **épiphyses.**

La **croissance en longueur des os longs** dépend de la croissance interstitielle du cartilage hyalin tandis que le centre du cartilage est progressivement remplacé par de l'os dans les zones d'ossification équidistantes.

Centres d'ossification secondaires et plaque de croissance épiphysaire

Jusqu'à présent, nous avons décrit le développement des **centres d'ossification primaires** de la **diaphyse** des os longs qui se déroule pendant le troisième mois de la vie fœtale.

Après la naissance, des **centres d'ossification secondaires** apparaissent dans les **épiphyses** (Figure 5-4). Comme dans la diaphyse, l'espace occupé par les chondrocytes hypertrophiques est envahi par des vaisseaux sanguins et des cellules ostéoprogénitrices provenant du périchondre. La plus grande partie du cartilage hyalin de l'épiphyse est remplacé par de l'os spongieux, excepté au niveau du **cartilage articulaire** et d'une zone discoïde mince, la **plaque de croissance épiphysaire** (ou **cartilage de conjugaison**), située

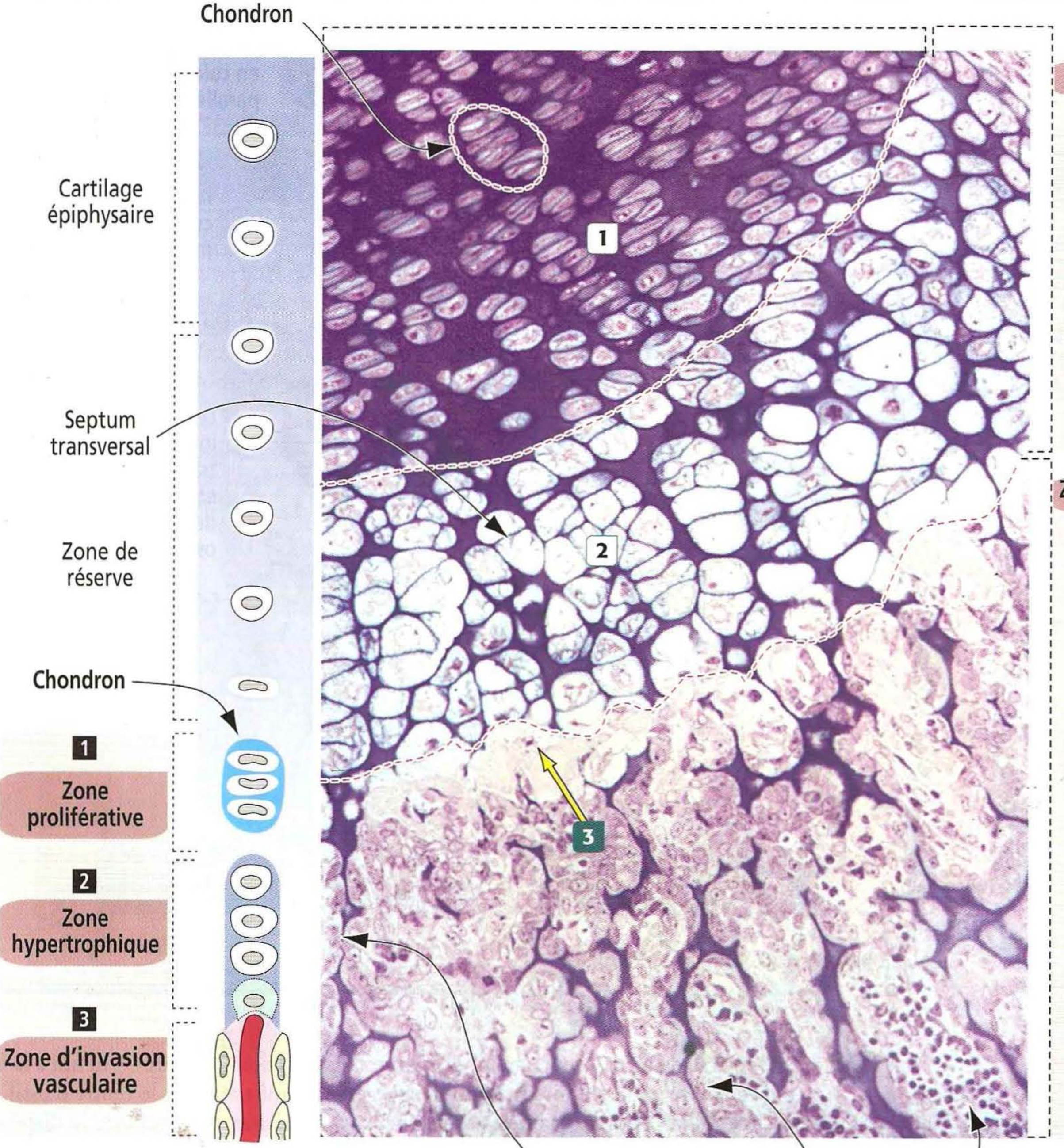
Figure 5-6

Ossification endochondrale : zones proliférative, hypertrophique et d'invasion vasculaire

Zone proliférative

1 La zone proliférative contient des **chondrocytes aplatis disposés en colonnes** ou en groupes parallèles à l'axe de croissance. Les chondrocytes sont séparés les uns des autres par la matrice territoriale. Tous les chondrocytes d'un même groupe partagent une matrice territoriale commune. Dans cette zone, un groupe de cellules, avec sa matrice territoriale, constitue un **chondron**, l'unité fonctionnelle de croissance.

La terminologie des zones reflète leur activité prédominante.
Les limites entre les zones sont imprécises.



Zone hypertrophique

2 Cette zone contient des chondrocytes dont la taille augmente. Cette hypertrophie est provoquée par un flux liquidien à l'intérieur des cellules. De ce fait, les septa de matrice territoriale apparaissent amincis. La minéralisation débute dans le septum longitudinal.

Zone d'invasion vasculaire

3 Des vaisseaux sanguins infiltrent les septa transversaux de la dernière couche de chondrocytes hypertrophiques et forment des espaces vasculaires emplis de sang (lacunes). Les septa longitudinaux, correspondant à la matrice territoriale, ne sont pas endommagés par l'invasion vasculaire. Les ostéoblastes situés sous les sites d'invasion vasculaire commencent à déposer de l'ostéoïde sur les parties centrales cartilagineuses. Ces dernières sont peu à peu remplacées par de la matrice osseuse.

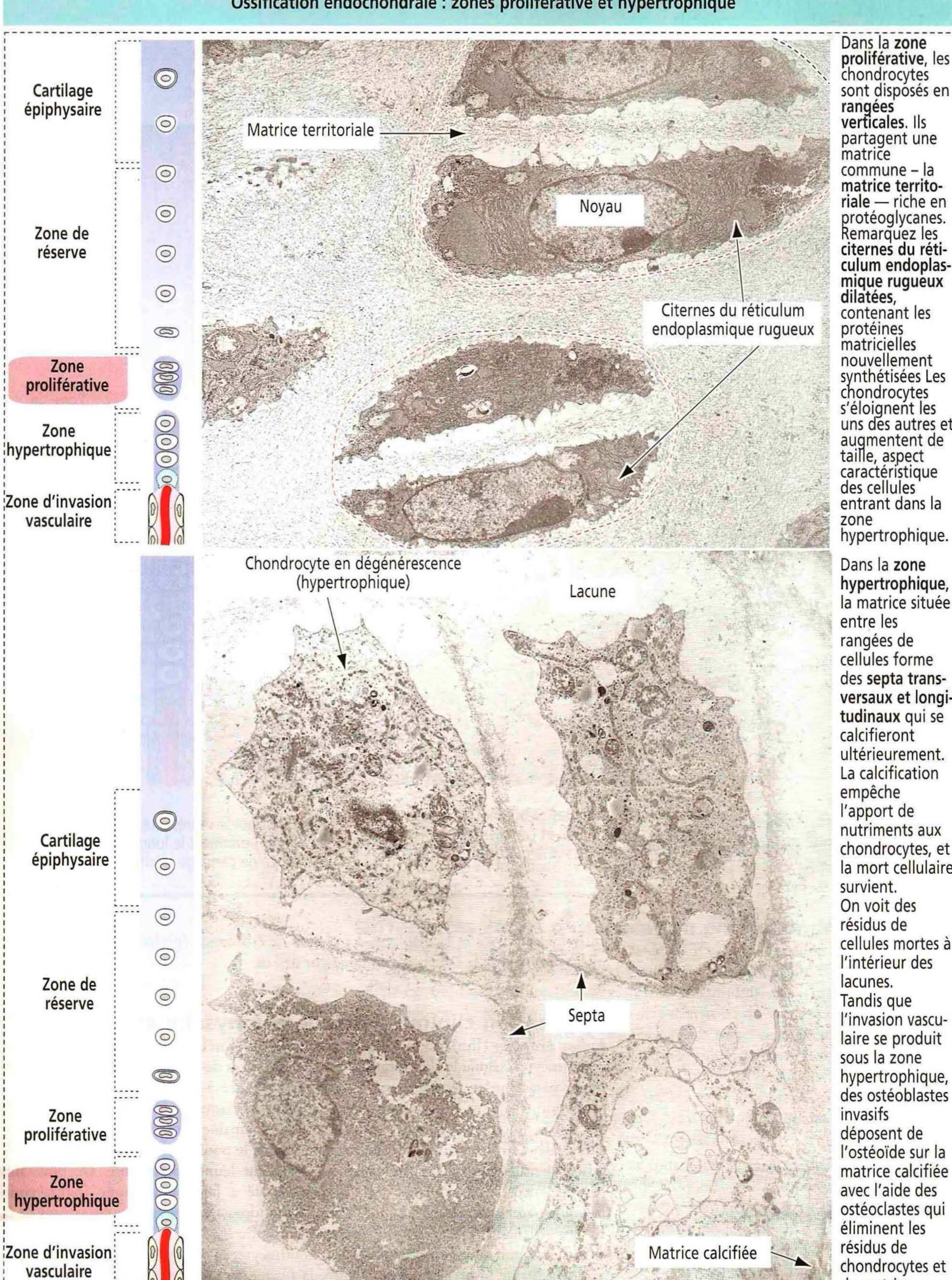
Au niveau de la zone d'invasion vasculaire, le septa longitudinaux sont les premiers sites où les ostéoblastes commencent à déposer de la matrice osseuse (ostéoïde).

Ostéoblastes

Cellules sanguines

Figure 5-7

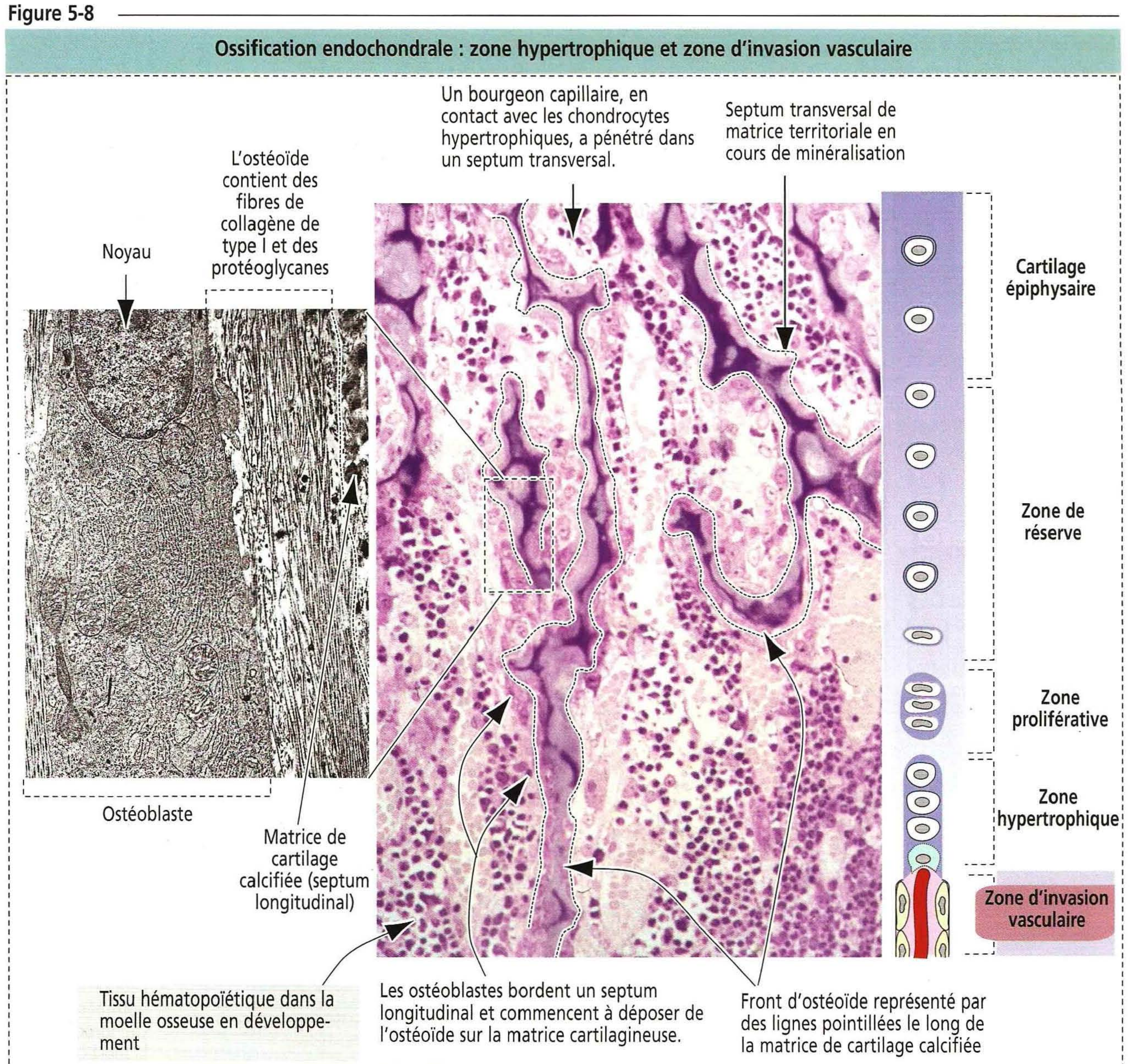
Ossification endochondrale : zones proliférative et hypertrophique



Dans la **zone proliférative**, les chondrocytes sont disposés en **rangées verticales**. Ils partagent une matrice commune – la **matrice territoriale** — riche en protéoglycanes. Remarquez les **citernes du réticulum endoplasmique rugueux dilatées**, contenant les protéines matricielles nouvellement synthétisées Les chondrocytes s'éloignent les uns des autres et augmentent de taille, aspect caractéristique des cellules entrant dans la zone hypertrophique.

Dans la **zone hypertrophique**, la matrice située entre les rangées de cellules forme des **septa transversaux et longitudinaux** qui se calcifieront ultérieurement. La calcification empêche l'apport de nutriments aux chondrocytes, et la mort cellulaire survient. On voit des résidus de cellules mortes à l'intérieur des lacunes. Tandis que l'invasion vasculaire se produit sous la zone hypertrophique, des ostéoblastes invasifs déposent de l'ostéoïde sur la matrice calcifiée avec l'aide des ostéoclastes qui éliminent les résidus de chondrocytes et de matrice.

Figure 5-8



entre les épiphyses et la diaphyse. La plaque de croissance épiphysaire est responsable ultérieurement de la croissance en longueur de l'os.

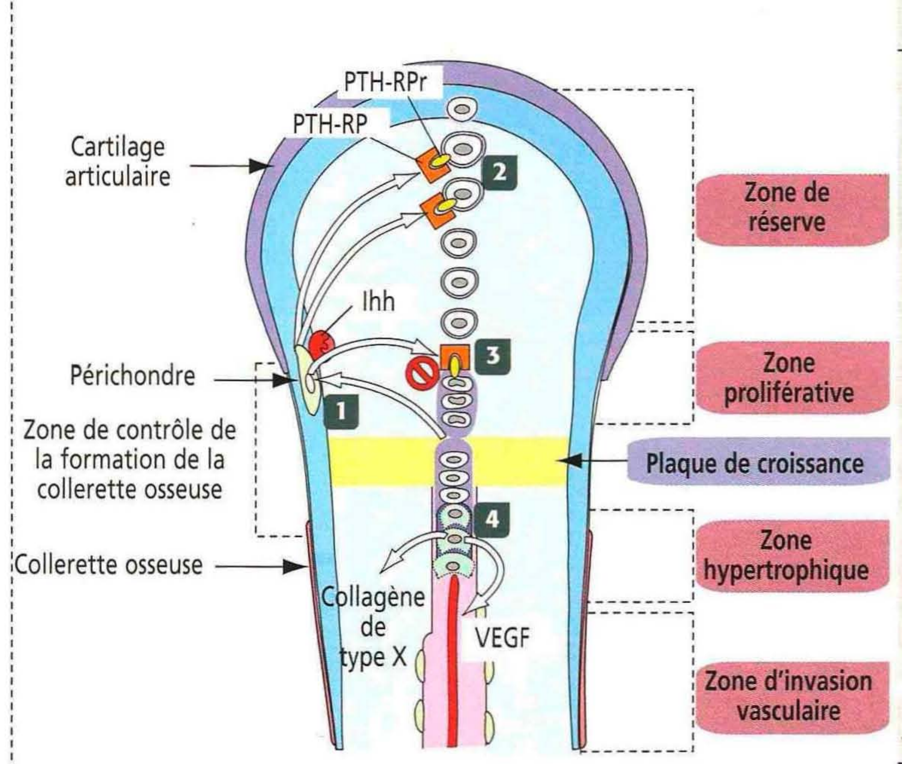
Application clinique : plaque épiphysaire et nanisme

Indian hedgehog (Ihh), un membre de la famille des protéines *Hedgehog* sécrétées par les chondrocytes, **régule la prolifération des chondrocytes de la plaque épiphysaire sur un mode paracrine et retarde leur hypertrophie** (Figure 5-9). Ihh régule également la formation d'os dans la virole périostée. Un défaut d'expression de la protéine Ihh chez des souris mutantes se traduit par un nanisme et par une absence d'ossification endochondrale. **Le rôle essentiel d'Ihh est de maintenir le pool de chondrocytes en prolifération dans la plaque de croissance, en retardant leur hypertrophie.** De plus, Ihh stimule l'expression du **récepteur du peptide lié à la parathormone** (***parathyroid hormone-related peptide*, PTH-RP**) dans les chondrocytes du périchondre voisins de la surface articulaire. Un mécanisme de feed-back entre Ihh et PTH-RP régule l'équilibre entre les chondrocytes prolifératifs et les chondrocytes hypertrophiques.

À la fin de la période de croissance, la plaque de croissance épiphysaire disparaît progressivement, laissant place à un continuum entre la diaphyse et les épiphyses. À

Figure 5-9

Plaques de croissance et allongement de l'os



Il faut remarquer que PTH-RP possède des **effets antagonistes** pour assurer le maintien de la plaque de croissance et la croissance longitudinale des os longs. L'inactivation de la plaque de croissance survient à la puberté, lorsque la taille définitive de l'individu est déterminée. L'inactivation de la plaque de croissance résulte directement d'une augmentation de la **sécrétion d'œstrogènes** chez les individus des deux sexes, lors de la puberté.

Ihh est l'équivalent, chez les vertébrés, d'une protéine de la famille des gènes *hedgehog* de la mouche du fruit *Drosophila melanogaster* impliqué dans le processus de formation des membres et du tronc.

Croissance de la plaque épiphysaire

1 La protéine ***Indian hedgehog*** **(Ihh)** — sécrétée par les chondrocytes de la zone proliférative — signale la synthèse et la sécrétion de **peptide lié à la parathormone (PTH-RP)** par les cellules de la couche chondrogénique du périchondre (épiphyses). Ihh possède deux fonctions : (1) régulation de la formation de la collerette osseuse ; (2) stimulation de la sécrétion de PTH-RP.
2 PTH-RP se fixe sur son récepteur (**PTH-RPr**) situé à la surface des chondrocytes de la zone de réserve pour **stimuler** leur prolifération.
3 PTH-RP se fixe également aux chondrocytes de la zone proliférative pour **inhiber** leur différenciation en chondrocytes hypertrophiques.
4 Les chondrocytes de la zone hypertrophique sécrètent du **collagène de type X** — un marqueur de différenciation — et du **facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF)** — un inducteur de l'invasion vasculaire.

Application clinique : chondrodysplasie métaphysaire

Des mutations des gènes codant pour PTH-RP et PTH-RPr sont à l'origine de la **maladie de Jansen** ou **chondrodysplasie métaphysaire**.
Un excès de PTH-RP provoque une **hypercalcémie** et retarde la maturation des chondrocytes prolifératifs en chondrocytes hypertrophiques.
La parathormone circulante ne peut compenser les déficits en PTH-RP car la nature avasculaire du cartilage rend la parathormone circulant dans le sang relativement inaccessible aux chondrocytes.

partir du moment où la plaque épiphysaire a disparu, à la puberté, aucune croissance ultérieure de l'os en longueur n'est possible.

Différentes zones d'ossification endochondrale

Comme nous l'avons vu (Figure 5-4), le dépôt d'os dans le centre de la diaphyse est précédé par un processus d'érosion du modèle de cartilage hyalin. Ce centre d'érosion, appelé **centre d'ossification primaire**, s'étend longitudinalement dans les deux directions opposées du modèle, parallèlement à la formation de la collerette osseuse.

La collerette osseuse apporte de la résistance à la partie centrale de la diaphyse ou fût tandis que le cartilage est affaibli par son élimination progressive précédant son remplacement par de l'os.

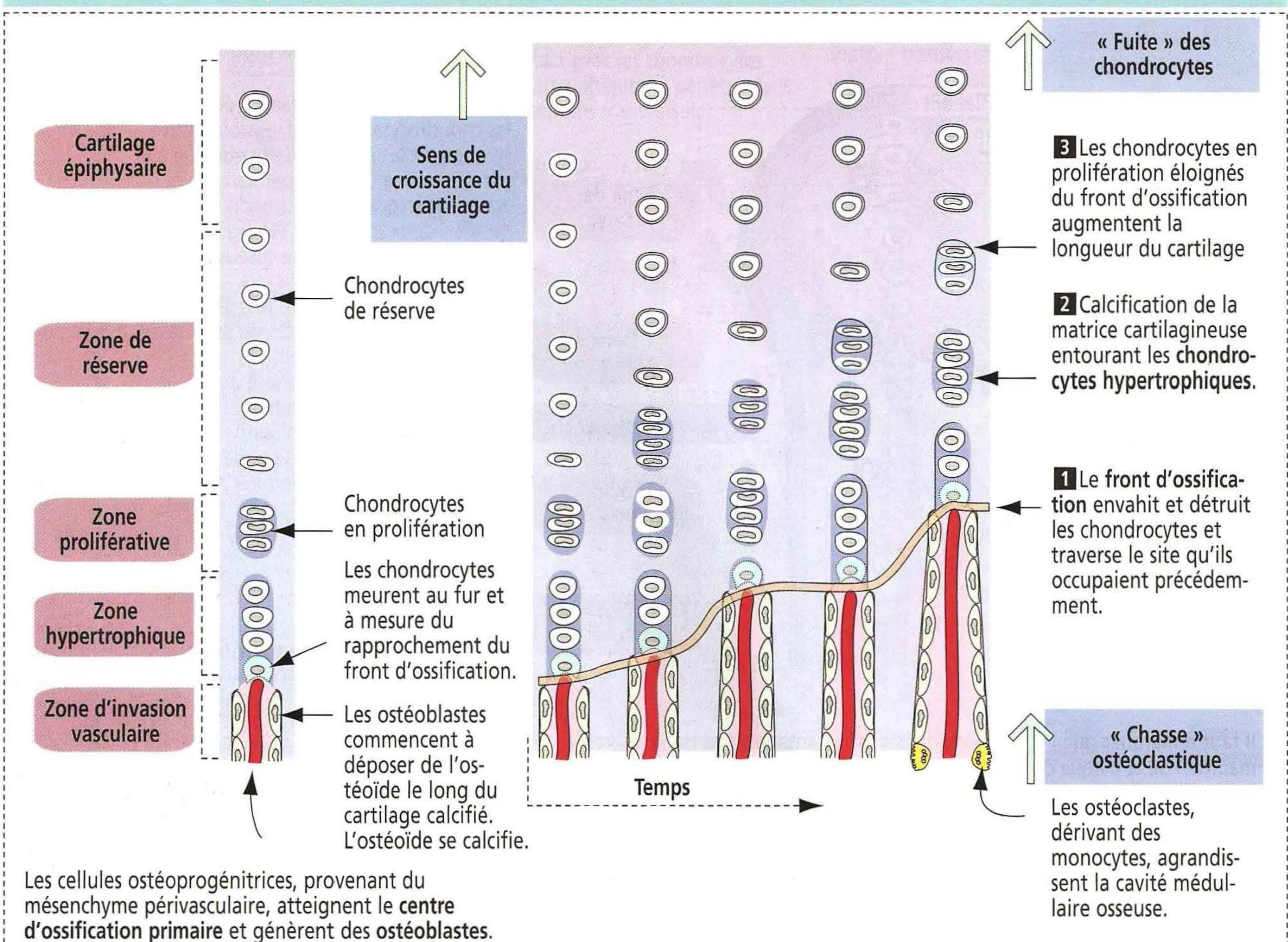
Les processus continus d'érosion du cartilage et de dépôt d'os peuvent être observés sur des préparations histologiques (Figure 5-5). On distingue **quatre zones principales**, en partant de l'extrémité du cartilage vers la zone d'érosion :

1. La **zone de réserve** est une région constituée de cartilage hyalin primitif et est responsable de la croissance en longueur de l'os tandis que les processus d'érosion et de dépôt osseux se poursuivent. On peut retenir que les chondrocytes « fuient » la zone de réserve au fur et à mesure que l'érosion contrôlée par les ostéoclastes les en « **chassent** » (voir Figures 5-6 et 5-10).

2. La **zone proliférative** est caractérisée par une prolifération active des chondrocytes s'alignant en **colonnes** cellulaires parallèles au grand axe du modèle cartilagineux. Cette

Figure 5-10

La croissance de l'os en longueur implique une séquence de « chasse » par les ostéoclastes des chondrocytes qui « fuient » devant eux



zone active sur le plan mitotique représente la zone de « fuite en avant » du cartilage, un mécanisme aboutissant à l'allongement de l'os (voir Figures 5-6 et 5-7). Nous avons vu précédemment comment **Ihh** et **PTH-RP** régulaient la population des chondrocytes hypertrophiques pour induire l'activité des plaques de croissance jusqu'à la puberté (Figure 5-9).

3. La **zone hypertrophique** est caractérisée à la fois par l'**apoptose des chondrocytes** et par la **calcification** de la matrice territoriale entourant les colonnes de chondrocytes ayant au préalable proliféré (voir Figures 5-6 et 5-7). La sécrétion de collagène de type X est un marqueur des chondrocytes hypertrophiques au cours du processus d'ossification endochondrale.

Les chondrocytes de cette zone ont une taille significativement augmentée (hypertrophiques). De ce fait, les septa séparant des colonnes adjacentes apparaissent plus fins en raison de l'effet de compression provoqué par les chondrocytes hypertrophiques. Une calcification provisoire commence dans les **septa longitudinaux**. La couche la plus profonde, proche de la zone d'invasion vasculaire, est en contact avec l'extrémité aveugle des bourgeons capillaires (Figure 5-8) provenant de la cavité médullaire osseuse occupée par les cellules hématopoïétiques (voir Chapitre 6).

4. La **zone d'invasion vasculaire** est l'endroit où les vaisseaux sanguins pénètrent dans les septa transversaux, apportant avec eux les **cellules ostéoprogénitrices** en migration. On rappelle que les chondrocytes hypertrophiques sécrètent du **VEGF** pour stimuler l'angiogenèse dans cette région (voir Figure 5-9).

Les cellules ostéoprogénitrices donnent naissance à des ostéoblastes qui commencent à recouvrir les faces exposées des axes de cartilage calcifiés (colorés en bleu — basophiles — sur la photographie de microscopie optique de la Figure 5-8) et à déposer de l'**ostéoïde** (colorée en rose — acidophile — à la Figure 5-8). L'ostéoïde contient de nombreuses fibres de collagène de type I incluses dans de la matrice extracellulaire.

Les axes de cartilage sont progressivement remplacés par de l'os. Le dépôt d'ostéoïde marque le début de l'ostéogenèse et se traduit par la formation de **spicules osseux**, et plus tard de **travées**. Ainsi, de l'**os spongieux** apparaît dans la partie centrale du modèle cartilagineux.

Au fur et à mesure de l'avancée du processus d'ossification vers les zones de prolifération adjacentes (un effet de « chasse »), la cavité médullaire osseuse s'agrandit à cause de l'élimination du cartilage et de l'érosion des spicules d'os nouvellement formé, par les ostéoclastes. On rappelle que la collerette périostée croît en longueur et en épaisseur (par croissance appositionnelle) à la partie centrale de la diaphyse et compense la perte d'os endochondral, tout en renforçant l'ébauche cartilagineuse progressivement érodée.

La zone de réserve se maintient grâce à la poursuite des divisions cellulaires et est responsable d'une croissance continue de l'os en longueur par l'intermédiaire de la plaque de croissance épiphysaire, qui persiste entre la diaphyse et l'épiphyse. De la puberté à l'âge adulte, la **plaque de croissance épiphysaire** diminue de taille pour ne subsister que sous forme d'une **ligne épiphysaire**, stade à partir duquel l'os long perd toute capacité d'allongement ultérieur.

Une fois le processus d'ossification endochondrale achevé, l'organisation générale d'un os long est remodelée par la combinaison d'un phénomène de **résorption** assurée par les **ostéoclastes** dans certaines régions et de dépôt d'os nouvellement synthétisé ailleurs. Finalement, l'os spongieux est remplacé par de l'os compact, selon un processus au cours duquel les ostéoblastes produisent des couches d'os se chevauchant les unes les autres, appelées lamelles, autour de cavités longitudinales occupées par des vaisseaux sanguins. De ce fait, un système concentrique de lamelles osseuses encercle un vaisseau sanguin « piégé » à l'intérieur d'un canal, pour constituer un **système haversien primitif**.

On trouve dans la littérature certaines variations dans la classification des zones d'ossification endochondrale. Les appellations « de réserve », « proliférative », « hypertrophique » et « d'invasion vasculaire » résumées précédemment sont seulement destinées à vous guider à travers les processus complexes de formation de l'os et à vous aider à comprendre les mécanismes de réparation osseuse.

Croissance en largeur de la diaphyse

Tandis que l'os s'allonge, de nouvelles couches d'os sont ajoutées à la partie externe de la diaphyse par croissance appositionnelle. Ainsi, l'épaisseur de la diaphyse augmente. L'érosion simultanée de la paroi interne de la diaphyse se traduit par un élargissement de la cavité médullaire.

De l'os nouvellement synthétisé, sous forme de systèmes haversiens, se dépose sous le périoste à partir de sa couche ostéogène. La surface de la diaphyse possède des **crêtes longitudinales** séparées les unes des autres par des **rainures**. Le périoste contient des vaisseaux sanguins.

On observe la séquence suivante (Figure 5-11) :

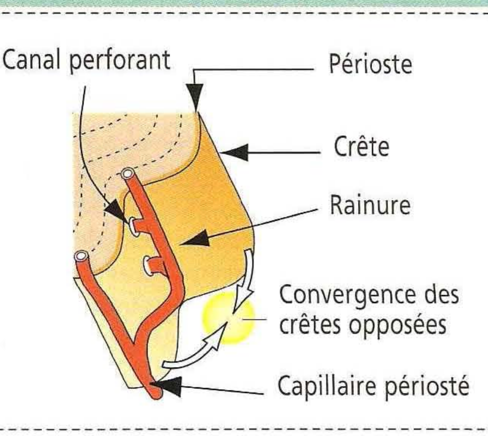
1. Les crêtes et les rainures sont bordées d'ostéoblastes qui prolifèrent et déposent de l'ostéoïde. Ainsi, les crêtes croissent les unes vers les autres et emprisonnent un vaisseau périosté à l'intérieur d'un tunnel. Les capillaires périostés longitudinaux voisins situés dans des tunnels sont connectés par des vaisseaux sanguins transversaux. Ceux-ci deviennent une partie des **canaux de Volkmann. Contrairement aux canaux de Havers, les canaux de Volkmann ne sont pas entourés de lamelles concentriques.**

2. Les ostéoblastes bordant le tunnel déposent de nouvelles lamelles et transforment le tunnel en un système haversien, constitué d'un vaisseau sanguin central entouré de lamelles.

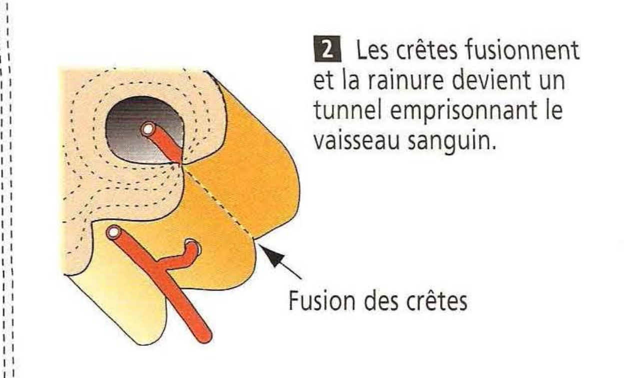
3. La croissance appositionnelle dépose continuellement des lamelles sous le périoste, dans la région corticale de la diaphyse, constituant les **lamelles circonférencielles externes.** Ce processus de modelage fait intervenir les ostéoclastes qui érodent l'os à la limite entre l'ostéon et les lamelles circonférencielles externes. De ce fait, des lamelles interstitielles remplissent les espaces situés entre les ostéons et ce qui reste du système lamellaire circonférenciel externe.

Figure 5-11

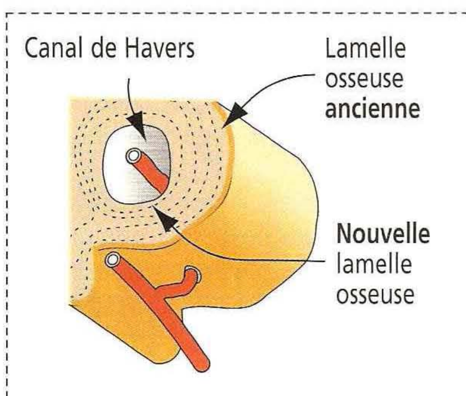
Croissance osseuse périostée



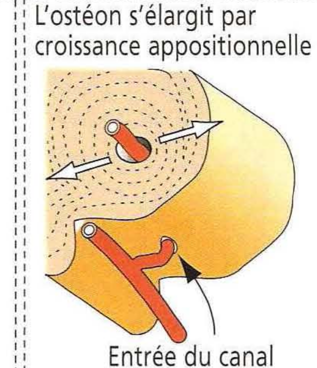
1 Un nouveau système haversien se développe sous le périoste. Des crêtes longitudinales se forment le long de la diaphyse et les cellules du périoste se différencient en ostéoblastes. On voit un capillaire périosté dans la rainure. L'os nouvellement synthétisé aboutit au rapprochement de deux crêtes voisines.



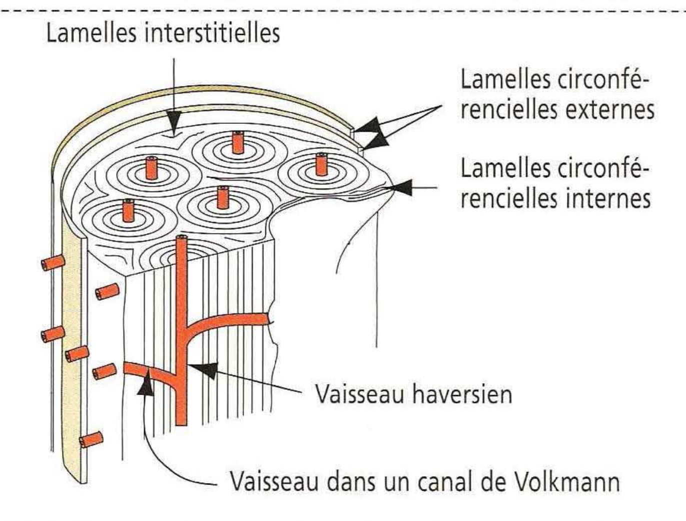
2 Les crêtes fusionnent et la rainure devient un tunnel emprisonnant le vaisseau sanguin.



3 De nouvelles lamelles osseuses se déposent autour du tunnel qui se transforme en canal haversien contenant un vaisseau sanguin.



4 Le vaisseau haversien continue à recevoir du sang par l'intermédiaire des canaux de Volkmann qui s'étendent obliquement à travers la diaphyse. Remarquez les lamelles concentriques entourant le vaisseau haversien. De nombreux systèmes haversiens se forment par croissance appositionnelle, aboutissant à l'élargissement du fût de l'os. La cavité médullaire s'élargit en parallèle.



5 Lorsque l'os a atteint sa taille définitive, les lamelles circonférencielles externes et internes constituent les limites de l'os compact constitué de systèmes haversiens. On trouve des lamelles interstitielles entre les systèmes haversiens.

Les lamelles interstitielles représentent les résidus des systèmes haversiens préexistants remplacés par de nouveaux systèmes haversiens lors du remodelage. Le remodelage survient tout au long de la vie et fait partie du maintien de l'intégrité de l'os normal.

Lorsqu'un système haversien est formé par l'activité des ostéoblastes, un autre système est détruit par les ostéoclastes, puis remplacé ou reconstruit.

4. Les ostéoblastes bordant la face interne développent un système de **lamelles circonférencielles internes** selon un mécanisme analogue à celui des lamelles circonférencielles externes, excepté le fait que les vaisseaux sanguins emprisonnés dans les tunnels ne proviennent pas du périoste mais correspondent à des branches de l'artère nourricière formée, au départ, à partir d'un bourgeon périosté, comme nous l'avons vu précédemment.

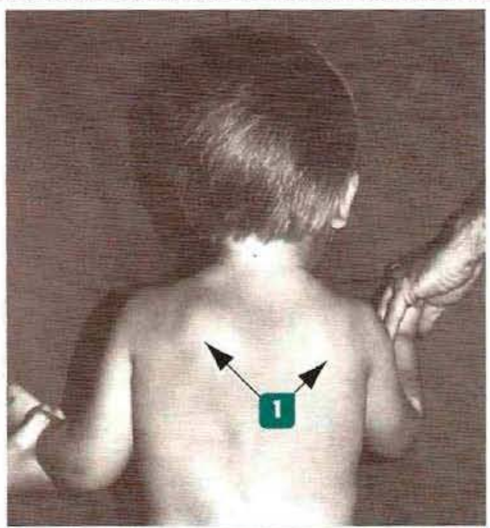
Application clinique : ostéopétrose, rachitisme et fibrodysplasie ossifiante progressive

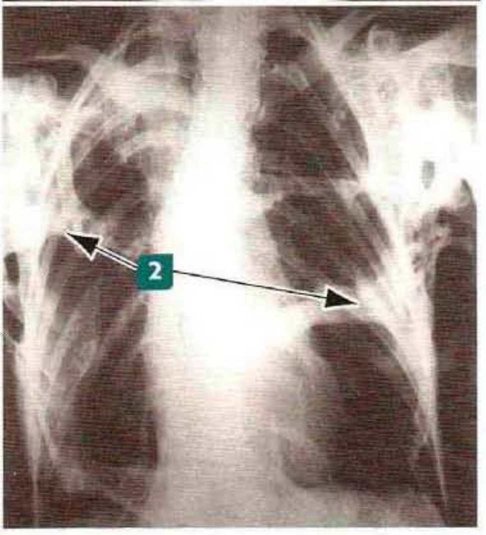
Le processus d'ossification inclut la **croissance**, le **modelage** et le **remodelage** (turn-over) de l'os, mécanismes régulés par les ostéoblastes et les ostéoclastes sous le contrôle de l'**hormone parathyroïdienne** et de la **vitamine** D_3. **De nombreuses conditions peuvent altérer le squelette en affectant le remodelage osseux à médiation cellulaire ou en perturbant la minéralisation de la matrice extracellulaire.**

L'**ostéopétrose** (« os de pierre ») regroupe des maladies héréditaires caractérisées par des **anomalies de la fonction des ostéoclastes**. L'os est anormalement fragile et se casse

Figure 5-12

Ossification ectopique





Fibrodysplasie ossifiante progressive

1 On observe une ossification ectopique sous forme de nodules au niveau des muscles du cou et du dos. Les premiers nodules apparaissent chez l'enfant entre 1 et 3 ans.

2 Sur les radiographies, on observe de l'os ectopique après une phase initiale de nodules en ossification. Cet os parvient à maturité et se développe selon une architecture trabéculaire normale.

comme une pierre tendre. Le canal médullaire ne se développe pas et la plus grande partie de l'os est de structure réticulaire du fait de l'absence de remodelage.

Nous avons déjà parlé d'une mutation du gène du M-CSF ou CSF-1 (*colony-stimulating factor-1*) dont l'expression est nécessaire à la formation des ostéoclastes (voir le paragraphe « Os » dans le Chapitre 4). Une variante clinique de l'ostéopétrose, encore appelée **ostéopétrose de type II** ou **maladie d'Albers-Schönberg**, est due à un déficit en **anhydrase carbonique II**, indispensable aux ostéoclastes pour accumuler des ions H^+ dans les lacunes de résorption de Howship et acidifier l'environnement pour activer les enzymes lysosomales sécrétoires.

Le **rachitisme** et l'**ostéomalacie** appartiennent à un groupe d'ostéopathies caractérisées par un **défaut de minéralisation de la matrice osseuse** (ostéoïde), le plus souvent lié à une **carence en vitamine D_3. Le rachitisme s'observe chez l'enfant et se traduit par des déformations squelettiques. L'ostéomalacie touche l'adulte et est liée à une faible minéralisation de la matrice osseuse.**

L'**ostéoporose** correspond à une augmentation de la porosité de l'os, résultant d'une diminution de la masse osseuse. L'ostéoporose prédispose aux fractures. Les formes **sénile** et **post-ménopausique** en sont les plus fréquentes. L'ostéoporose post-ménopausique est liée à un **déficit en œstrogènes** qui accélère la perte de substance osseuse. Celle-ci peut être combattue par un traitement œstrogénique de substitution.

La **fibrodysplasie ossifiante progressive** (FOP) est une maladie héréditaire du tissu conjonctif. Les signes cliniques principaux consistent en des **malformations squelettiques** et une **ossification des tissus mous** (muscles du cou et du dos ; Figure 5-12). Cette formation d'os ectopique touche également les ligaments, les fascia, les aponévroses, les tendons et les capsules articulaires. La formation d'os aberrante survient chez les patients atteints de FOP lorsque les **lymphocytes** présents sur les sites concernés synthétisent de la **protéine osseuse morphogénétique de type 4** en excès, substance qui contribue au développement du squelette de l'embryon normal.

Articulations

Les os sont reliés les uns aux autres par des articulations qui permettent le mouvement. Les **synarthroses** sont les articulations permettant des mouvements très réduits ou pas de mouvement du tout (os du crâne ; côtes et sternum). Les **amphiarthroses** autorisent des mouvements de faible amplitude (corps vertébraux et disques intervertébraux). Les **diarthroses** permettent les libres mouvements.

Dans une **diarthrose**, une **capsule** relie les extrémités osseuses. La capsule est bordée en dedans par une **membrane synoviale** limitant la cavité articulaire ou cavité synoviale. La cavité synoviale contient un **liquide** nécessaire à la réduction des frottements entre les cartilages hyalins recouvrant deux surfaces articulaires opposées.

Le cartilage articulaire a une structure quasi-identique à celle du cartilage hyalin typique, hormis le fait qu'il est **dépourvu de périchondre** et qu'il possède une organisation particulière de ses fibres de collagène, sous forme d'arceaux se chevauchant les uns les autres. Ces arceaux de collagène résistent aux pressions mécaniques s'exerçant sur les surfaces articulaires.

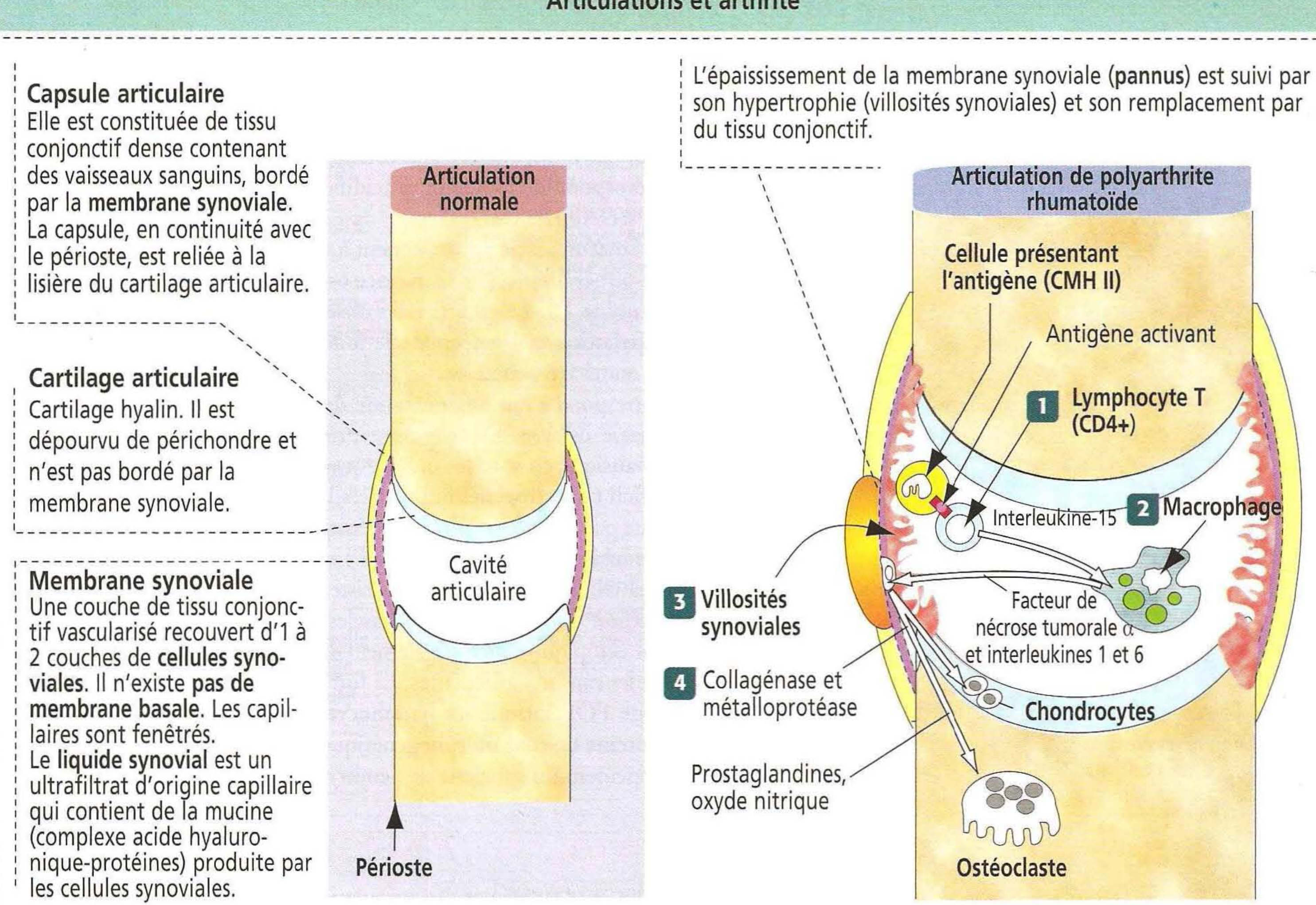
La **capsule articulaire** est constituée de **deux couches** : une couche externe de tissu conjonctif dense contenant des vaisseaux sanguins et des nerfs, et une couche interne, appelée **membrane synoviale**. La face interne de la membrane synoviale est recouverte d'une ou deux couches de **cellules synoviales** adhérant au tissu conjonctif (Figure 5-13). Il existe deux classes de cellules synoviales : (1) **les cellules synoviales de type A ressemblant à des macrophages** et (2) **les cellules synoviales de type B ressemblant à des fibroblastes.** Il n'existe pas de membrane basale entre les cellules synoviales et le tissu conjonctif. Le tissu conjonctif possède un riche réseau de **capillaires fenêtrés.**

Le **liquide synovial** est un mélange de produit des cellules synoviales et d'ultrafiltrat d'origine capillaire. Il est riche en **acide hyaluronique**, en **glycoprotéines** et en **leucocytes.**

Application clinique : polyarthrite rhumatoïde

La **polyarthrite rhumatoïde** est une maladie inflammatoire chronique fréquente détruisant les articulations, qui débute par une prolifération anormale de la membrane synoviale, aboutissant à l'érosion du cartilage articulaire et à la destruction de l'os sous-jacent.

Figure 5-13



Polyarthrite rhumatoïde

La **polyarthrite rhumatoïde** est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par la présence de **1** lymphocytes T CD4+ activés, plasmocytes, **2** macrophages et **3** **cellules synoviales** transformant la membrane synoviale de revêment en un tissu inflammatoire de type villositaire appelé **pannus**. À l'intérieur du pannus, les réponses cellulaires aboutissent à la libération de **4** **métalloprotéases** et autres molécules effectrices.

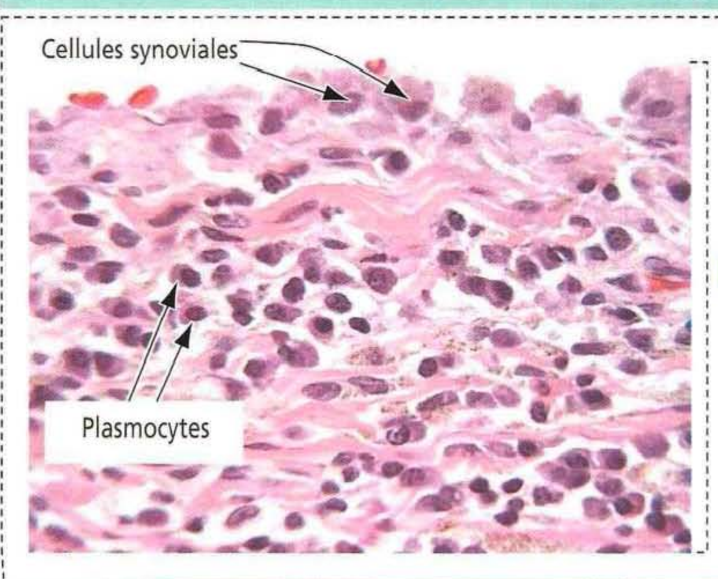
La cause déclenchante de la polyarthrite rhumatoïde est un antigène peptidique présenté aux cellules T (CD4+) qui, à leur tour, libèrent de l'**interleukine-15** pour activer les macrophages synoviaux normalement présents dans la membrane synoviale. Les macrophages synoviaux sécrètent des **cytokines pro-inflammatoires — facteur de nécrose tumorale α** et **interleukines 1** et **6** — induisant la prolifération des cellules synoviales qui libèrent ensuite de la **collagénase**, des **métalloprotéases de matrice extracellulaire**, des **prostaglandines** et de l'**oxyde nitrique** provoquant la destruction du **cartilage articulaire** et du **tissu osseux** sous-jacent. La destruction chronique du cartilage articulaire et l'hypertrophie de la membrane synoviale sont des signes caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde.

L'événement initial est l'activation de lymphocytes T CD4+ par un antigène quelconque. Les cellules T CD4+ stimulent la production de **facteur de nécrose tumorale-α** (TNF-α), d'**interleukine-1** (IL-1) et d'**interleukine-6** (IL-6), et la sécrétion de **métalloprotéases**, par les monocytes, les macrophages et les cellules synoviales de type fibroblastique. Les cellules T CD4+ activées induisent les cellules B à se différencier en **plasmocytes** pour produire des immunoglobulines et du **facteur rhumatoïde.**

TNF-α, IL-1 et IL-6 sont des cytokines clés dans l'induction de l'inflammation de la polyarthrite rhumatoïde (Figure 5-14). On peut détecter du TNF-α et de l'IL-1 dans le liquide synovial des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. TNF-α et IL-1 stimulent les cellules synoviales de type fibroblastes, les ostéoclastes et les chondrocytes, pour qu'ils libèrent des métalloprotéases matricielles détruisant le cartilage et l'os.

Figure 5-14

Membrane synoviale dans la polyarthrite rhumatoïde



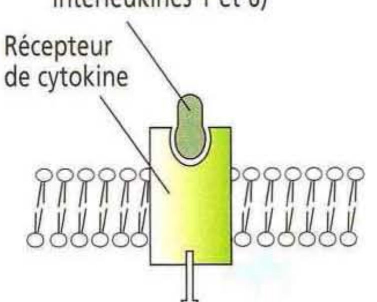
La **membrane synoviale** est normalement constituée d'un revêtement d'une ou deux couches de cellules synoviales et d'un tissu conjonctif lâche sous-jacent.
Les cellules synoviales sont de **type A (cellules synoviales de type macrophage)** ou de **type B (cellules synoviales de type fibroblaste)**

Membrane synoviale dans la polyarthrite rhumatoïde

Dans la **polyarthrite rhumatoïde**, la membrane synoviale s'épaissit par prolifération (hyperplasie) et gonflement (hypertrophie) des cellules synoviales de revêtement. Une membrane synoviale pourvue de nombreuses villosités se développe. Des cellules T et B et des plasmocytes infiltrent le tissu conjonctif de la membrane synoviale. On peut trouver des cellules T et des macrophages dans le liquide synovial.

Neutralisation des effecteurs pro-inflammatoires dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

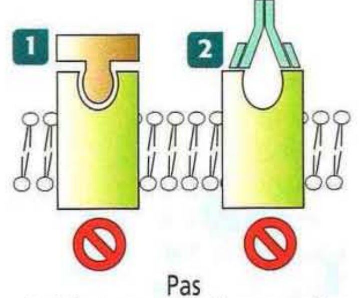
Cytokines pro-inflammatoires (facteur de nécrose tumorale-α et interleukines 1 et 6)



Effecteurs pro-inflammatoires

La fixation du facteur de nécrose tumorale-α et des interleukines 1 et 6 sur leurs récepteurs déclenche la production de molécules inflammatoires effectrices par les cellules synoviales. Les effecteurs pro-inflammatoires entraînent la destruction progressive de l'articulation (érosion du cartilage et de l'os).

Blocage du récepteur decytokine par 1 un antagoniste du récepteur ou 2 un anticorps dirigé contre le récepteur de cytokine



Pas d'effecteur pro-inflammatoire

Les cytokines pro-inflammatoires ne peuvent se fixer sur leur récepteur car des antagonistes du récepteur ou un anticorps monoclonal occupent les sites de fixation des cytokines pro-inflammatoires produites par les cellules synoviales. Les cellules synoviales ne produisent plus d'effecteur pro-inflammatoire.

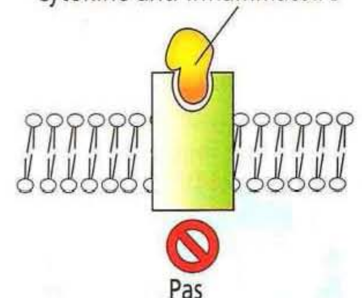
Récepteur de cytokine soluble

Anticorps bloquant la cytokine

Pas d'effecteur pro-inflammatoire

Un récepteur de cytokine soluble (étanercept) ou un anticorps monoclonal dirigé contre une cytokine pro-inflammatoire (infliximab) empêche la fixation de la cytokine sur son récepteur. Les cellules synoviales ne produisent plus d'effecteur pro-inflammatoire.

Des cytokines anti-inflammatoires empêchent l'expression des effecteurs pro-inflammatoire



Pas d'effecteur pro-inflammatoire

Des cytokines anti-inflammatoires se fixent sur le récepteur de cytokine et inhibent l'expression des effecteurs pro- inflammatoires.

La neutralisation des cytokines pro-inflammatoires par des récepteurs solubles ou des anticorps monoclonaux est couramment utilisée dans le traitement des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La Figure 5-14 résume les stratégies thérapeutiques essentielles visant à supprimer l'inflammation et à prévenir la destruction d'une articulation.

6. SANG ET HÉMATOPOÏÈSE

Sang

Le sang est un tissu conjonctif spécialisé constitué de **cellules** et de **plasma**. Ces composants peuvent être séparés par centrifugation si le sang est prélevé sur anticoagulant. Les érythrocytes (globules rouges, GRs) sédimentés représentent environ 45 % du volume sanguin. Ce volume érythrocytaire exprimé en pourcentage est l'**hématocrite**. Au-dessus des globules rouges, on trouve la **couche leuco-plaquettaire** (*buffy coat*) contenant les **leucocytes** (globules blancs) et les **plaquettes**. La fraction de surnageant translucide surmontant les globules rouges sédimentés correspond au plasma. Chez l'adulte sain, le volume sanguin est de **5 à 6 litres**.

Plasma

Le plasma est le constituant liquidien du sang (Figure 6-1). Le plasma contient des sels minéraux et des composants organiques (incluant des acides aminés, des lipides, des vitamines, des protéines et des hormones). En l'absence d'anticoagulants, les éléments cellulaires du sang (*N.D.T.* : ou éléments figurés) forment, avec les protéines plasmatiques (principalement le **fibrinogène**), un caillot dans le tube de prélèvement. La partie liquidienne est appelée **sérum** et correspond essentiellement à du plasma dépourvu de fibrinogène.

Éléments figurés du sang
Globules rouges (érythrocytes ou hématies)

Les GRs, encore appelés érythrocytes (Gr. *erythros*, rouge ; *kytos*, cellule), sont des cellules de forme bi-concave, anucléées, mesurant **7 à 8 µm** de diamètre (avant fixation). Les GRs ne contiennent pas d'organites et sont seulement constitués d'une membrane plasmique, de son cytosquelette sous-jacent, d'hémoglobine et d'enzymes glycolytiques.

Les GRs (nombre moyen : **4-5 x 10^6 /mm^3**) circulent pendant **120 jours.** Les GRs vieillis sont éliminés par phagocytose ou détruits par **hémolyse** dans la rate. Les GRs sont remplacés dans la circulation par des **réticulocytes**, qui achèvent leur synthèse d'hémoglobine et leur maturation dans les deux premiers jours suivant leur mise en circulation. Les réticulocytes représentent 1 à 2 % des GRs circulants. Les GRs transportent l'oxygène et le dioxyde de carbone, et ne sortent pas du système circulatoire.

Figure 6-1

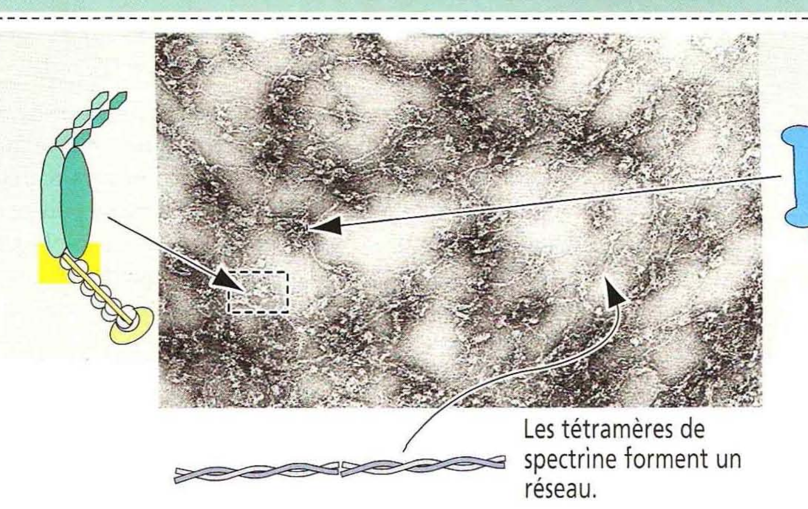
Sang : plasma, sérum et cellules

Figure 6-2

La membrane cellulaire du globule rouge



L'actine, la tropomyosine, l'adducine et la protéine 4.1 forment un **complexe jonctionnel** qui, associé à la glycophorine, stabilise les tétramères de spectrine.



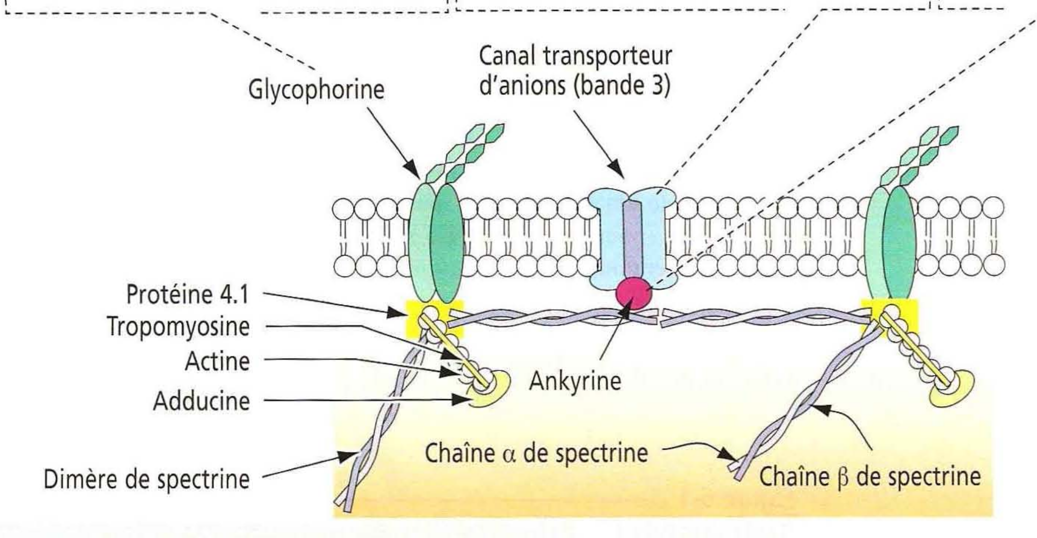
La bande 3 et l'ankyrine sont des protéines d'attachement à la spectrine.

Les tétramères de spectrine forment un réseau.

La **glycophorine** et le canal transporteur d'anions (bande 3) sont les deux principales protéines transmembranaires exposées sur la face externe du globule rouge.

Le **canal transporteur d'anions (bande 3)** permet à HCO_3^- de traverser la membrane plasmique en échange de Cl^-. Cet échange facilite la libération de CO_2 dans le poumon.

L'**ankyrine** amarre la spectrine à la bande 3.



Complexe jonctionnel

Les **tétramères de spectrine** sont reliés à un complexe formé de trois protéines :

1. Un court filament d'**actine**, constitué de 13 monomères d'actine-G.
2. De la **tropomyosine**.
3. De la **protéine 4.1**.

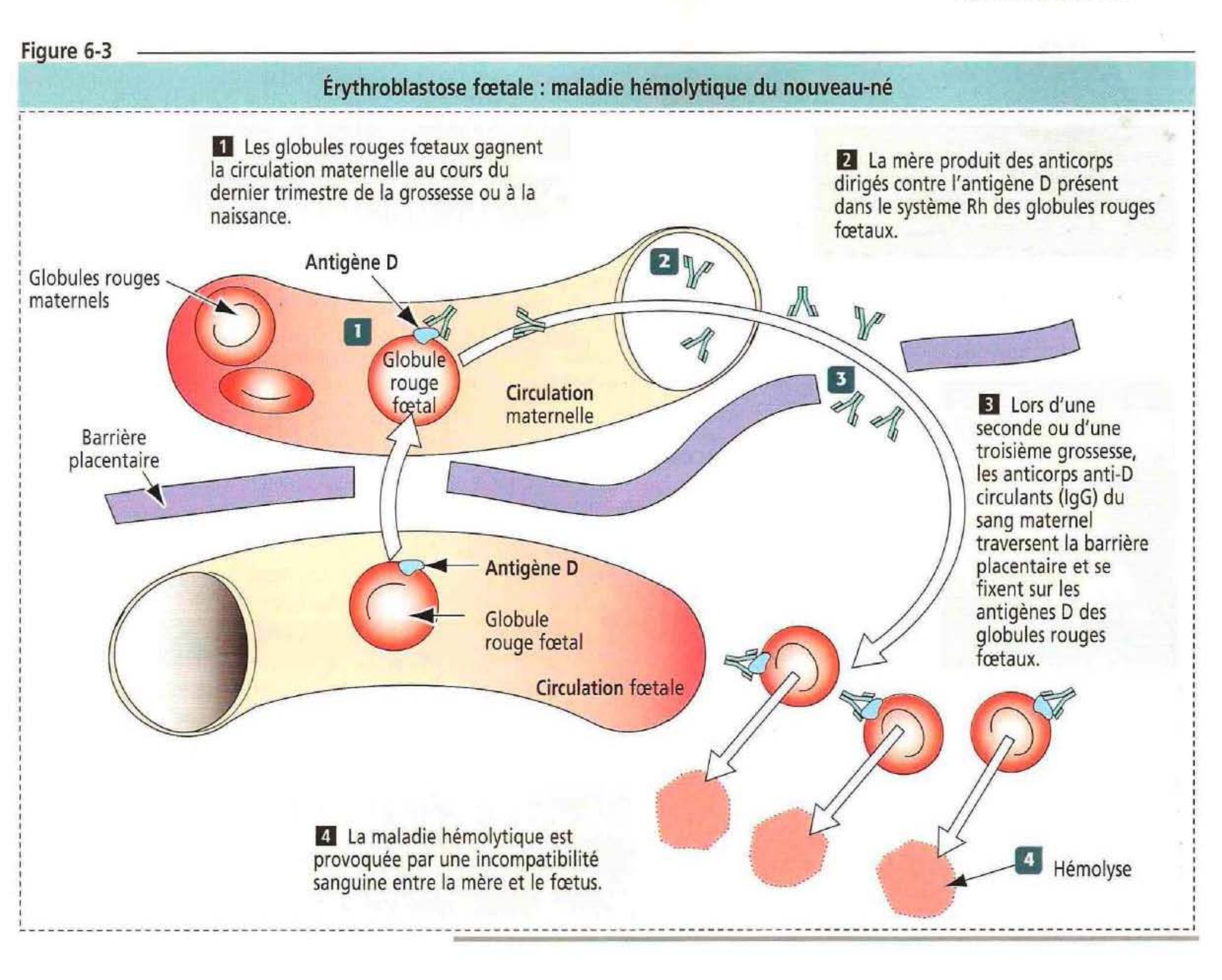
La protéine 4.1 relie le complexe actine-tropomyosine à la glycophorine.
L'**adducine** est une **protéine de liaison à la calmoduline** qui stimule l'association d'actine et de spectrine.

Spectrine

La **spectrine** est une volumineuse protéine dimérique constituée de deux polypeptides : (1) la **spectrine α** (240 kDa) ; (2) la **spectrine β** (220 kDa).
Les deux polypeptides s'associent en paires antiparallèles pour former un bâtonnet d'environ 100 nm de long.
Deux chaînes sont reliées par leur tête pour former un **tétramère** que l'on retrouve dans la région corticale du globule rouge. Dans la **sphérocytose héréditaire** (SH) (*N.D.T.* : ou maladie de Minkowsky-Chauffard), les globules rouges sont sphériques, moins rigides et ont tendance à être détruits dans la rate. Cette altération est liée à des anomalies du cytosquelette faisant intervenir les sites d'interaction entre la **spectrine** α et β et la **protéine 4.1**.

Application clinique : cytosquelette et anomalies de l'hémoglobine

L'**elliptocytose** et la **sphérocytose** sont des anomalies de forme des GRs dues à des défauts du cytosquelette. L'**elliptocytose**, une maladie autosomique dominante caractérisée par la présence de GRs ovalaires, est liée à un défaut d'auto-assemblage des sous-unités de spectrine, à une fixation anormale de la spectrine à l'ankyrine, à un déficit en protéine 4.1 et à une glycophorine anormale (Figure 6-2). La **sphérocytose** est également une maladie autosomique dominante liée à une anomalie de la **spectrine**. Les signes



cliniques essentiels de l'elliptocytose et de la sphérocytose sont une **anémie**, un **ictère** et une **splénomégalie** (hypertrophie de la rate). La **splénectomie** représente le traitement habituel, puisque la rate est le site de destruction principal des elliptocytes et des sphérocytes.

Des anomalies génétiques de l'hémoglobine ($\alpha_2\beta S_2$) sont les causes de la **drépanocytose (anémie à hématies falciformes)** et des **thalassémies** (Gr. *thalassa*, mer ; observées chez les populations vivant le long des côtes grecques et italiennes). La **drépanocytose** résulte d'une mutation ponctuelle dans laquelle une **valine** est remplacée par un **acide glutamique** en position 6 de la chaîne de globine β. Les tétramères d'hémoglobine anormale (Hb S) s'agrègent et se polymérisent dans les globules rouges désoxygénés, transformant le disque bi-concave en une cellule en forme de faux rigide et moins déformable. L'Hb S provoque une **anémie hémolytique chronique** sévère et une **obstruction des veinules post-capillaires** (voir « Rate » dans le Chapitre 10).

Les **syndromes thalassémiques** sont des anémies héréditaires caractérisées par un défaut de synthèse des chaînes α ou β du tétramère d'hémoglobine normal ($\alpha_2\beta_2$). Les syndromes thalassémiques spécifiques sont désignés par la chaîne de globine anormale : α-thalassémies et β-thalassémies. Les syndromes thalassémiques sont définis par une anémie liée à un défaut de synthèse de la molécule d'hémoglobine et par une hémolyse.

Hémolyse dans l'érythroblastose fœtale

Le mécanisme hémolytique de l'érythroblastose fœtale provoque une **anémie hémolytique** et un **ictère**. L'anémie hémolytique entraîne des lésions hypoxiques au niveau cardiaque et hépatique, aboutissant à un œdème généralisé (***hydrops fetalis*** ; Gr. *hydrops*, œdème). L'ictère provoque des lésions du système nerveux central (Ger. ***kernicterus*** ; ictère des noyaux du cerveau). L'hyperbilirubinémie est importante et la bilirubine non conjuguée est captée par le tissu cérébral.

Application clinique : érythroblastose fœtale

L'érythroblastose fœtale est une maladie hémolytique du nouveau-né induite par des anticorps, liée à une incompatibilité de groupe sanguin entre la mère et le fœtus (Figure 6-3). Cette incompatibilité survient lorsque le fœtus hérite de déterminants antigéniques qui sont étrangers à sa mère. Les antigènes de groupe ABO et Rh sont d'un intérêt particulier.

La mère s'immunise vis-à-vis des antigènes de groupe sanguin des **globules rouges** qui peuvent gagner la circulation maternelle au cours du dernier trimestre de la grossesse (lorsque le cytotrophoblaste n'est plus présent pour jouer son rôle de barrière, voir Chapitre 23) ou lors de l'accouchement. À l'intérieur du système Rh, l'**antigène D** est la principale cause d'incompatibilité rhésus. L'exposition initiale à l'antigène Rh au cours de la première grossesse ne provoque pas d'érythroblastose fœtale car les anticorps produits sont des **IgM** qui ne peuvent traverser la barrière placentaire du fait de leur grande taille.

Une exposition ultérieure à l'antigène D lors d'une seconde ou troisième grossesse provoque une forte réponse à **IgG** (les IgG peuvent traverser le placenta).

On administre des globulines anti-D aux mères Rh-négatif aussitôt après l'accouchement d'un bébé Rh-positif. Les anticorps anti-D masquent les sites antigéniques des globules rouges fœtaux qui ont pu passer dans la circulation maternelle au cours de l'accouchement. Ceci prévient la sensibilisation à long terme contre les antigènes Rh.

Granulations primaires et spécifiques (secondaires)

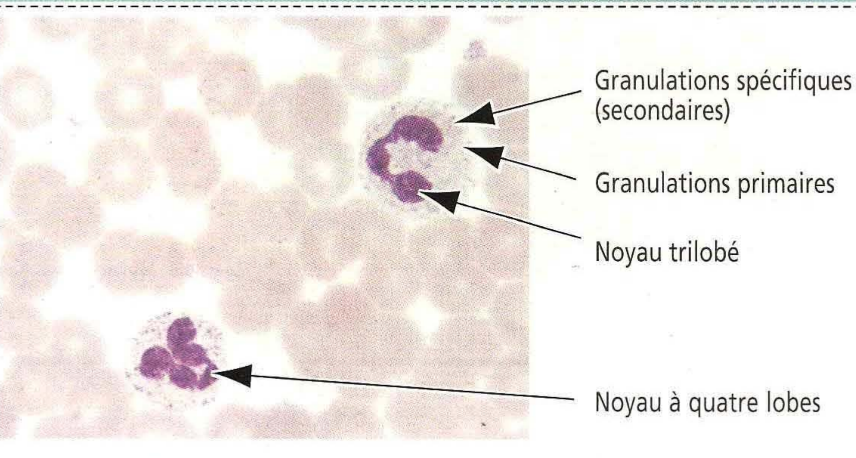
Les granulations primaires et spécifiques (secondaires) sont des lysosomes entourés d'une membrane qui contiennent des enzymes. **La peroxydase est un marqueur enzymatique des granulations primaires. La présence de phosphatase alcaline et l'absence de peroxydase caractérisent les granulations secondaires**. Pourquoi les granulations primaires sont-elles azurophiles avec la coloration sanguine de Wright ? Parce que les granulations primaires contiennent des glycoprotéines sulfatées vraisemblablement responsables de cette coloration bleue intense (azur).

Leucocytes

Les leucocytes (2-4 x 10^5 /mm^3) se répartissent en **granulocytes** (*N.D.T.* : ou **polynucléaires**) **contenant des granulations primaires et spécifiques ou secondaires**) et en **leucocytes mononucléés** (**agranulocytes**, contenant seulement des granulations

Figure 6-4

Neutrophile



Les neutrophiles représentent 50 à 70 % de l'ensemble des leucocytes (ce sont les leucocytes les plus nombreux sur un frottis de sang normal). Ils mesurent de 12 à 15 µm de diamètre et possèdent un cytoplasme de couleur rose très pâle (proche de celle de l'érythrocyte).
Les neutrophiles contiennent des **granulations primaires** difficilement visibles en microscopie optique, et des **granulations spécifiques (secondaires)** plus petites.
Le noyau (coloré en bleu foncé) est habituellement segmenté en 3 à 5 lobes.

Composante granulaire d'un neutrophile

Les neutrophiles — ainsi appelés du fait de l'aspect de leurs granulations cytoplasmiques après coloration par la **technique de Wright-Giemsa** — migrent vers les sites d'infection où ils reconnaissent et phagocytent les bactéries. La migration et l'ingestion requièrent l'action de substances contenues dans les granulations cytoplasmiques. Les granulations primaires (ou azurophiles) contiennent de l'**élastase** et de la **myéloperoxydase**.
Les granulations secondaires (ou spécifiques) contiennent du **lysozyme** et d'autres **protéases.** Les faibles propriétés tinctoriales des granulations secondaires sont responsables de l'aspect neutrophile du cytoplasme.

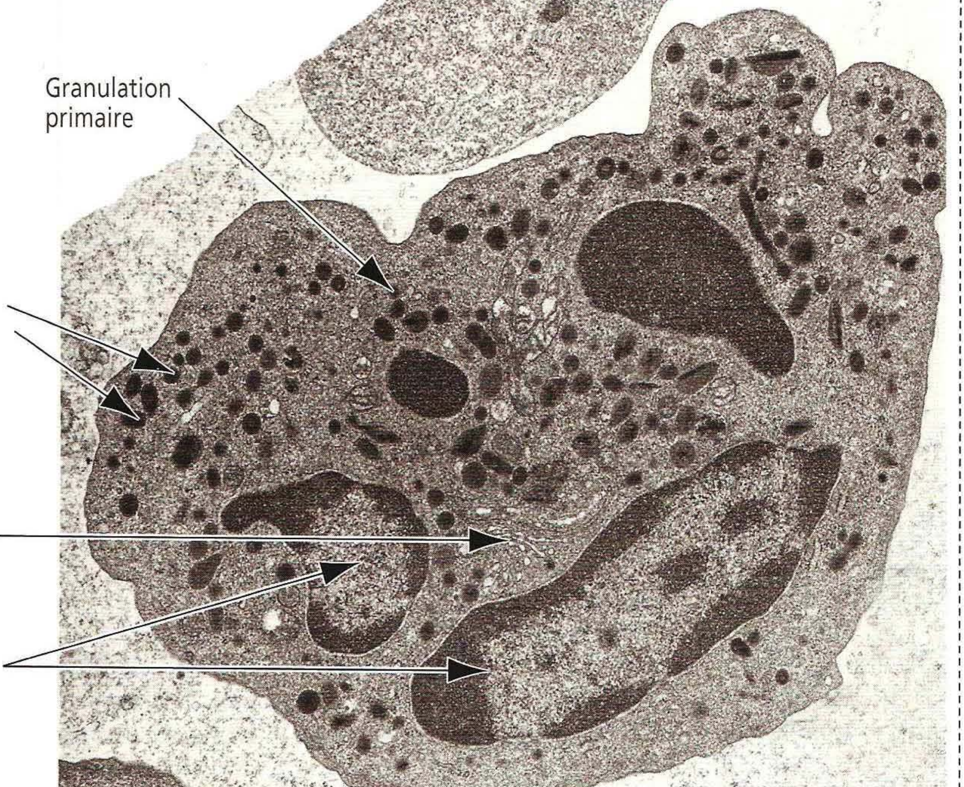
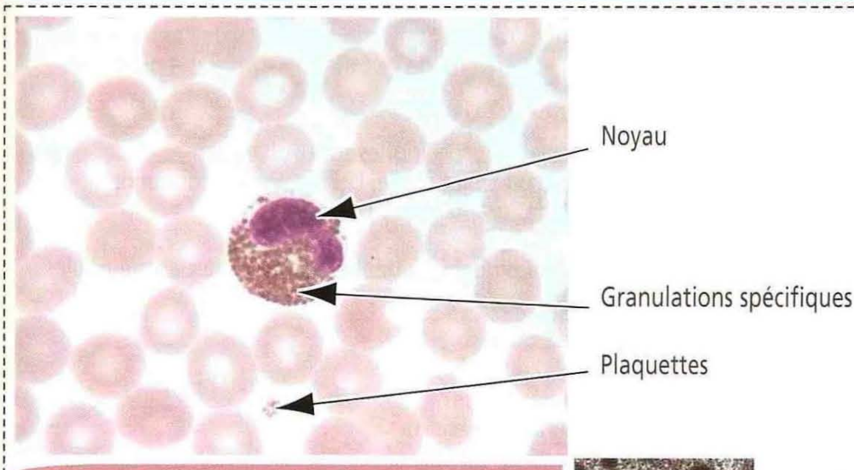


Figure 6-5

Eosinophile



Les éosinophiles représentent 1 à 5 % de l'ensemble des leucocytes. Ils mesurent 12 à 15 µm de diamètre. Leur cytoplasme contient de volumineuses granulations spécifiques réfringentes, de coloration rouge vif, aisément observables.
Le noyau de l'éosinophile est typiquement bilobé.

Composante granulaire d'un éosinophile

Peroxydase éosinophile

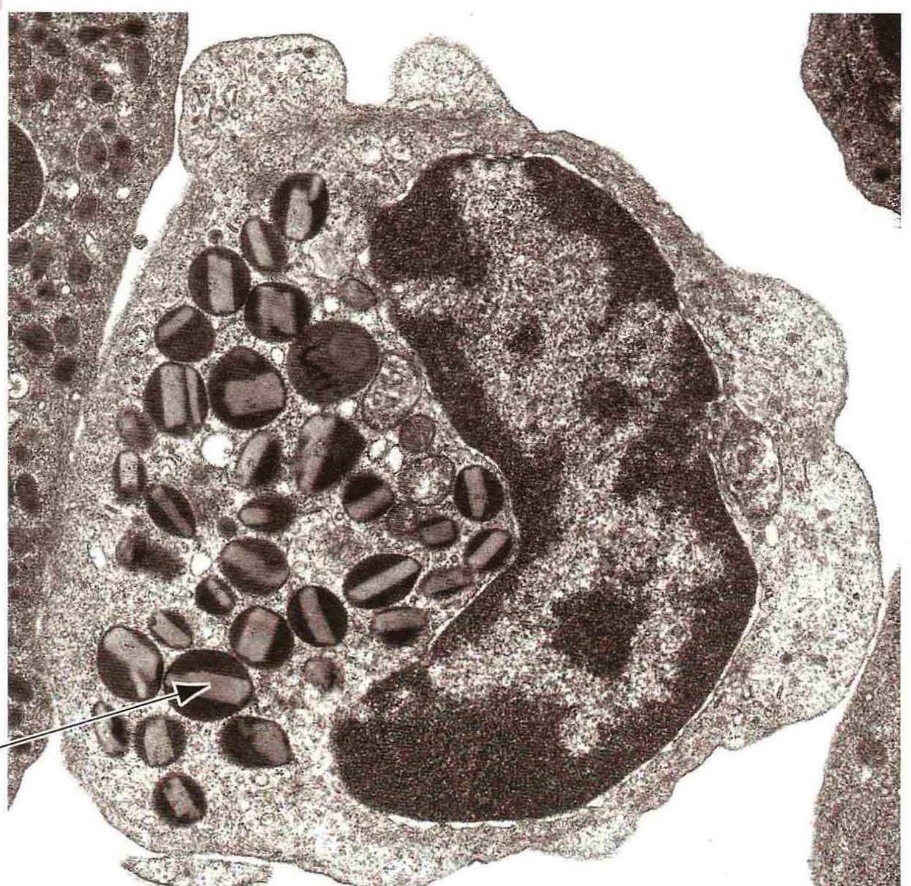
Elle se fixe sur les micro-organismes et facilite leur destruction par les macrophages.

Protéine basique majeure (MBP)

1. C'est le constituant essentiel du cristalloïde central de la granulation éosinophile.
2. Elle se fixe sur la membrane des parasites qu'elle fragmente (la fixation est médiée par le récepteur Fc).
3. Elle induit la libération d'histamine par les basophiles selon un mécanisme Ca^{2+}-dépendant.

Protéine cationique éosinophile

1. Elle neutralise l'héparine.
2. Elle s'associe à la MBP pour dissocier les parasites.



primaires). En réponse à un stimulus approprié, les leucocytes peuvent quitter la circulation sanguine (**diapédèse**) et gagner le tissu conjonctif par le mécanisme du ***homing*** (voir Figure 6-9).

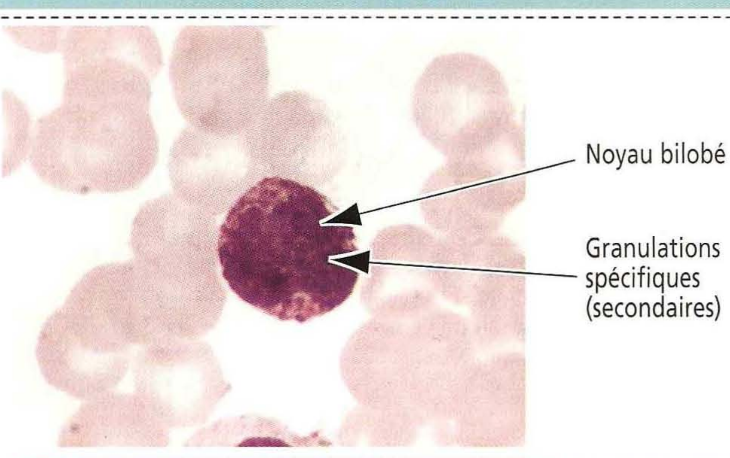
Granulocytes

Ces cellules phagocytaires possèdent un **noyau plurilobé** et mesurent entre **12** et **15 µm** de diamètre. Leur durée de vie moyenne varie selon le type cellulaire. On distingue trois types de granulocytes selon leurs granulations cytoplasmiques :

1. Les **neutrophiles** (Figure 6-4). Ces cellules ont un noyau plurilobé. Leur cytoplasme contient à la fois des granulations secondaires (spécifiques) et primaires. Sur les frottis colorés, les neutrophiles apparaissent d'un rose très pâle. Les neutrophiles, qui constituent **60** à **70 %** des leucocytes circulants, ont une durée de vie de **6** à **7 heures** dans le sang, pouvant atteindre **4 jours** dans le tissu conjonctif. Après avoir quitté la circulation par les veinules post-capillaires, les neutrophiles éliminent les bactéries opsonisées ou limitent l'extension d'une réaction inflammatoire dans le tissu conjonctif. Le mécanisme de l'opsonisation bactérienne sera étudié dans le Chapitre 10.

Figure 6-6

Basophile



Les basophiles représentent moins de 1 % de l'ensemble des leucocytes et peuvent, de ce fait, être difficiles à mettre en évidence.

Leurs granulations spécifiques sont volumineuses et de couleur bleu ou violet foncé. Les basophiles contiennent également des granulations primaires.

Leur noyau, typiquement bilobé, est souvent masqué par les granulations spécifiques.

Composante granulaire d'un basophile

Les basophiles possèdent de grosses granulations cytoplasmiques contenant des **protéines acides sulfatées** ou **carboxylées** comme l'héparine. Elles sont colorées en bleu foncé par le **Wright-Giemsa**.
Les basophiles, comme les mastocytes du tissu conjonctif, expriment en surface des **récepteurs d'IgE** et libèrent de l'histamine intervenant dans les réactions allergiques dues à la fixation d'un antigène.
Une augmentation du nombre des basophiles (plus de 150 basophiles/µl) est appelée hyperbasophilie et s'observe dans les réactions d'hypersensibilité aiguës, dans les infections virales et dans les maladies inflammatoires chroniques (comme la polyarthrite rhumatoïde et la recto-colite hémorragique).



Les enzymes contenues dans les granulations primaires (**élastase** et **myéloperoxydase**) et les granulations secondaires (**lysozyme** et autres **protéases**), les récepteurs spécifiques pour le **C5a** (produit par la voie du complément, voir Figure 10-10, Chapitre 10), la **sélectine-L** et des **intégrines** (ayant une affinité de liaison pour les ligands des cellules endothéliales comme les **molécules d'adhésion intercellulaires 1 et 2** [**ICAM-1** et **ICAM-2**]) permettent aux neutrophiles d'exercer leurs capacités antibactériennes et de *homing* (Figure 6-9).

2. Les **éosinophiles** (Figure 6-5). Comme les neutrophiles, les éosinophiles possèdent un noyau caractéristique, bilobé. Leur cytoplasme est rempli de grosses granulations réfringentes, colorées en rouge sur les frottis sanguins et les coupes tissulaires. Les éosinophiles constituent 2 à 4 % des leucocytes circulants et peuvent également quitter la circulation sanguine et gagner le tissu conjonctif. Ces cellules représentent la première ligne de défense contre les **parasites** et participent également au déclenchement de la crise d'**asthme** (voir Chapitre 13).

3. Les **basophiles** (Figure 6-6). Ces granulocytes contiennent de volumineuses granulations cytoplasmiques **métachromatiques** qui masquent souvent le noyau bilobé. Les basophiles ne représentent qu'1 % des leucocytes circulants. Ils peuvent quitter la circulation et gagner le tissu conjonctif où ils ressemblent aux **mastocytes** (voir Chapitre 4 pour les différences entre basophiles et mastocytes). Les basophiles jouent un rôle dans l'hypersensibilité immédiate (**asthme**) et retardée (**réactions allergiques cutanées**), et dans la propagation de la réponse immunitaire.

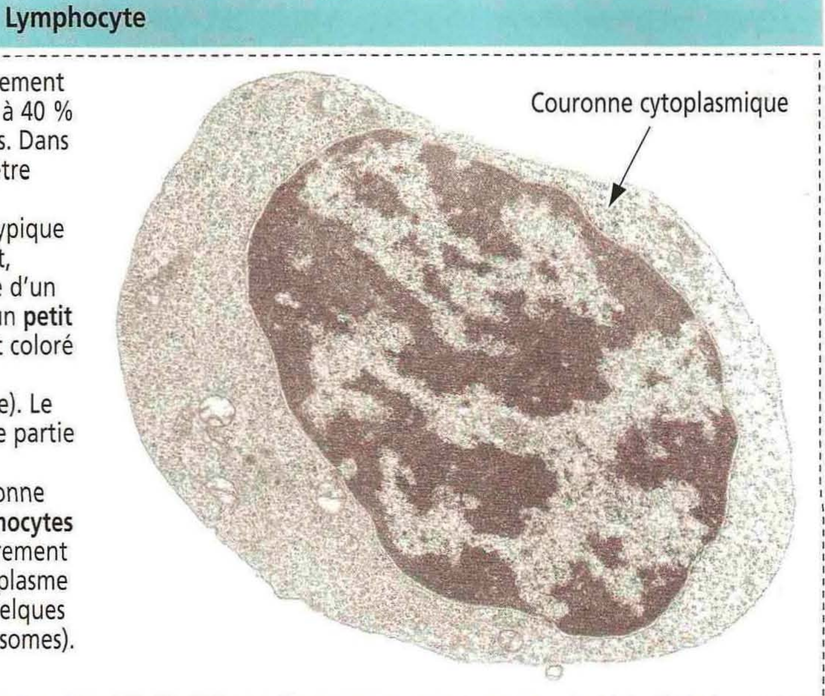
Figure 6-7

Lymphocyte

Petit lymphocyte

Grand lymphocyte

Les lymphocytes sont relativement abondants, représentant 20 à 40 % de l'ensemble des leucocytes. Dans le sang circulant, leur diamètre varie d'environ 7 à 12 µm. Cependant, le lymphocyte typique d'un frottis sanguin est petit, d'une taille analogue à celle d'un globule rouge. Le noyau d'un **petit lymphocyte** est intensément coloré et de forme arrondie ou légèrement encochée (flèche). Le noyau occupe la plus grande partie de la cellule, réduisant le cytoplasme à une fine couronne basophile. Les **grands lymphocytes** ont un noyau arrondi, légèrement encoché, entouré d'un cytoplasme pâle. On observe parfois quelques granulations primaires (lysosomes).



Les **petits lymphocytes** représentent 97 % de la population des lymphocytes circulants. On remarque que le noyau est entouré d'une fine couronne de cytoplasme. Les **grands lymphocytes** représentent 3 % de la population des lymphocytes circulants. Il existe deux types de lymphocytes : les **lymphocytes B**, produits dans la moelle osseuse, et les **lymphocytes T**, également produits dans la moelle mais qui achèvent leur maturation dans le thymus. Il existe également une classe de moindre abondance correspondant aux cellules ***natural killer*** **(cellules NK)**. Au cours du développement fœtal, le **sac vitellin**, le **foie** et la **rate** sont des sites de production des lymphocytes. Après la naissance, la **moelle osseuse** et le **thymus** représentent les **organes lymphoïdes primaires** dans lesquels les lymphocytes se développent avant d'être exposés aux antigènes. Les **organes lymphoïdes secondaires** sont les **ganglions lymphatiques**, la **rate** et les formations lymphoïdes du tube digestif et de l'arbre respiratoire.

Leucocytes mononucléés (agranulocytes)

Les leucocytes mononucléés ont un noyau rond ou encoché. Ils ne contiennent que des **granulations primaires** de type lysosomes. Ils comprennent les **lymphocytes** et les **monocytes**.

Les **lymphocytes** sont soit grands (**3** % des lymphocytes ; **9** à **12 µm**), soit petits (97 % des lymphocytes ; **6** à **8 µm** ; Figure 6-7). Dans les deux cas, le noyau est arrondi ou légèrement encoché. Le cytoplasme est basophile, apparaissant souvent sous forme d'une fine couronne entourant le noyau (voir Figure 6-7). On peut y observer quelques

Figure 6-8

Monocyte

Petites granulations cytoplasmiques

Noyau réniforme

Les monocytes (2 à 8 % de l'ensemble des leucocytes) sont les leucocytes les plus volumineux, leur diamètre variant de 15 à 20 µm.
Le noyau excentré est typiquement réniforme et contient de fines bandes de chromatine.
Le cytoplasme abondant, de couleur gris-bleu pâle, est rempli de petits lysosomes lui conférant un aspect finement granulaire.
Les monocytes séjournent brièvement dans la circulation sanguine (environ 20 heures) avant de gagner les tissus périphériques où ils se transforment en macrophages et survivent pendant une plus longue période. Les macrophages dérivés des monocytes sont des cellules phagocytaires plus efficaces que les neutrophiles.

granulations primaires. Les lymphocytes ont une durée de vie de quelques jours à plusieurs semaines.

Les lymphocytes se répartissent en deux catégories : les **lymphocytes B** (encore appelés **cellules B**) sont produits dans la moelle osseuse où ils subissent leur maturation. Les cellules B stimulées par un antigène se différencient en **plasmocytes** producteurs d'anticorps. Les **lymphocytes T** (encore appelés **cellules T**), sont également produits par la moelle osseuse mais complètent leur maturation dans le **thymus**. Les lymphocytes T activés sont des acteurs de la **réponse immunitaire à médiation cellulaire** (pour plus de détails, voir Chapitre 10).

Les **monocytes** (Figure 6-8) peuvent mesurer **12 à 20 µm** de diamètre. Leur noyau est de forme réniforme ou ovale. Les granulations cytoplasmiques sont petites et parfois indiscernables en microscopie optique. Les monocytes circulent dans le sang pendant **12 à 100 heures**, puis gagnent le tissu conjonctif. Dans le tissu conjonctif, les monocytes se différencient en macrophages qui sont impliqués dans la phagocytose des bactéries, dans la présentation de l'antigène et dans l'élimination des débris de cellules mortes.

Application clinique : les leucocytes migrent vers les sites d'infection selon le processus du homing

Dans le Chapitre 1 (voir Figure 1-10), nous avons étudié les bases moléculaires du mécanisme du *homing*. Nous élargirons le concept du *homing* en étudiant le mécanisme de **migration des neutrophiles phagocytaires sur les sites d'infection et d'inflammation** (Figure 6-9).

La première étape de ce processus est la fixation de ligands carbohydratés de la surface du neutrophile sur une sélectine endothéliale (sélectine E). Cette fixation provoque la roulade (rolling) et l'adhésion du neutrophile.

La seconde étape est l'établissement d'une forte interaction entre les intégrines du neutrophile, LFA-1 et Mac-1, et les ICAM-1 et ICAM-2 de la surface cellulaire endothéliale.

Figure 6-9

Homing et inflammation

1 Roulade et attachement
Les leucocytes (neutrophiles sur le schéma) établissent une liaison réversible entre les sélectines exprimées à la surface de la cellule endothéliale et les ligands carbohydratés de leur surface. Cette liaison n'est pas forte et les neutrophiles effectuent une roulade.

2 Adhésion
Une interaction solide se crée entre le neutrophile et la cellule endothéliale. Cette interaction fait intervenir les molécules d'adhésion cellulaire **ICAM-1** et **ICAM-2** de l'endothélium et les **intégrines LFA-1** (*lymphocyte function-associated antigen*) et **Mac-1**. ICAM-1 est exprimée en cas d'inflammation.

3 Migration transendothéliale
Le neutrophile migre à travers l'endothélium selon un gradient de concentration d'**IL-8** produite par les cellules inflammatoires. **CD31** contribue à ce phénomène de migration appelé diapédèse.

4 Les macrophages activés sécrètent du **TNF-α** et de l'**IL-1** pour stimuler l'expression des sélectines par les cellules endothéliales.

Signification clinique et pathologique du processus du homing

Les protéines d'adhésion cellulaire jouent un rôle important dans la surveillance immunitaire, la guérison d'une lésion, le développement de métastases et la morphogenèse tissulaire. L'un des évènements essentiels de l'inflammation allergique est le recrutement de cellules inflammatoires dans les sites tissulaires où les réactions allergiques surviennent. Pour accomplir leur migration, les protéines d'adhésion cellulaire des cellules en migration se fixent sur des ligands présents à la surface d'autres cellules.

Deux types de déficit en molécules d'adhésion ont été décrits, caractérisés tous deux par des anomalies de la cicatrisation, des infections récurrentes et une hyperleucocytose marquée (augmentation du nombre de leucocytes circulants).

Le **déficit d'adhésion leucocytaire de type I** est lié à un défaut de la **sous-unité β de la molécule d'intégrine**. De ce fait, les leucocytes sont incapables de quitter les vaisseaux sanguins pour gagner les tissus par **migration transendothéliale**. Chez ces patients, les infiltrats cellulaires inflammatoires sont dépourvus de neutrophiles.

Dans le **déficit d'adhésion leucocytaire de type II**, les **ligands des sélectines contenant du fucose sont absents, en raison d'un déficit congénital de métabolisme endogène du fucose**. Comme on le voit sur la Figure 6-9, les interactions carbohydrate-sélectine jouent un rôle dans le phénomène de roulade des leucocytes à la surface des cellules endothéliales, étape nécessaire à la migration transendothéliale des leucocytes vers les sites d'inflammation extravasculaires.

ICAM-1 est induite par les cytokines de type **facteur de nécrose tumorale α**, et **l'interleukine-1 (IL-1)** est produite par les macrophages activés présents sur le site de l'inflammation.

Ces interactions moléculaires déterminent (1) la fixation ferme du neutrophile, nécessaire à l'arrêt de la roulade ; (2) la préparation de la cellule à passer entre deux cellules endothéliales adjacentes, attirée par l'**interleukine-8** (facteur chimiotactique), produite par les cellules inflammatoires ; (3) la **migration transendothéliale**, ou **diapédèse**, facilitée par l'interaction des molécules de **CD31** exprimées à la surface du neutrophile et de la cellule endothéliale.

Application clinique : interaction mastocyte-éosinophile dans l'asthme

Nous avons déjà vu que les mastocytes et les éosinophiles sont des cellules qui migrent vers le tissu conjonctif. Ces deux types cellulaires jouent un rôle important dans la pathogénie de l'asthme.

L'**asthme**, situation dans laquelle des facteurs extrinsèques (allergènes) ou intrinsèques (de nature inconnue) déclenchent une obstruction d'importance variable à la circulation de l'air dans les bronches et les bronchioles, représente un bon exemple de l'interaction entre mastocyte et éosinophile.

Lorsque les **mastocytes** se dégranulent et libèrent des médiateurs chimiques, les éosinophiles et les neutrophiles sont attirés des vaisseaux sanguins vers le tissu conjonctif de la muqueuse respiratoire. Les **éosinophiles**, à leur tour, libèrent des médiateurs supplémentaires (leucotriène B4 et autres) augmentant la bronchoconstriction et l'œdème. La libération de **protéine cationique éosinophile** et de **protéine basique majeure** dans les lumières bronchiques provoque des lésions des cellules épithéliales de revêtement et perturbe la fonction mucociliaire (Figure 6-10).

Plaquettes

Les plaquettes sont de petits (2 à 4 µm) fragments cytoplasmiques provenant d'un **mégacaryocyte** (Figure 6-11) sous le contrôle de la **thrombopoïétine**, une glycoprotéine de 35 à 70 kDa produite par le rein et le foie. Les mégacaryocytes développent des projections cytoplasmiques qui deviennent des **proplaquettes** dont la fragmentation forme les plaquettes. Ce processus de différenciation se déroule en 10 à 12 jours. **Les plaquettes fixent et dégradent la thrombopoïétine, régulant ainsi la production plaquettaire.**

La membrane plasmique d'une plaquette s'invagine pour former un système de **canaux cytoplasmiques**, appelé **système canaliculaire ouvert**. La région centrale de la plaquette, le **granulomère**, contient des mitochondries, du réticulum endoplasmique

Figure 6-10

Interaction mastocyte-éosinophile dans l'asthme

1 Un allergène inhalé traverse l'épithélium bronchique.

2 L'allergène interagit avec les **récepteurs des IgE** situés à la surface des mastocytes et induit leur **dégranulation.** La libération de médiateurs (histamine, leucotriènes, facteur chimiotactique éosinophile et autres) induit :
1. La chimio-attraction des **éosinophiles.**
2. L'augmentation de perméabilité des vaisseaux sanguins (œdème).
3. La contraction du muscle lisse (**bronchoconstriction**).
4. L'hypersécrétion de mucus par les cellules caliciformes.

1 Allergène
Hypersécrétion de mucus
Cellules caliciformes
Augmentation de la sécrétion de mucus par les cellules caliciformes
2
Épithélium cilié
Mastocyte
Œdème
L'augmentation de perméabilité du vaisseau sanguin provoque un œdème
Facteurs chimiotactiques attirant les éosinophiles
Vaisseau sanguin
Éosinophiles
Chimio-attraction
Bronchoconstriction
Contraction du muscle lisse
Muscle lisse

rugueux, un appareil de Golgi et des granulations. La périphérie de la plaquette, appelée **hyalomère**, contient des microtubules et des microfilaments qui contrôlent la forme de la plaquette et sa mobilité.

Application clinique : thrombopénie

Environ **200 000** plaquettes par microlitre de sang circulent pendant **8** à **10 jours.** Les plaquettes initient la coagulation sanguine et aident à prévenir l'hémorragie résultant d'une plaie vasculaire. Une diminution du nombre de plaquettes dans le sang (**thrombopénie**) augmente le risque hémorragique. La thrombopénie se définit par une diminution du nombre des plaquettes au-dessous de 150 000/µl de sang. On observe des **hémorragies spontanées** lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à 20 000/µl.

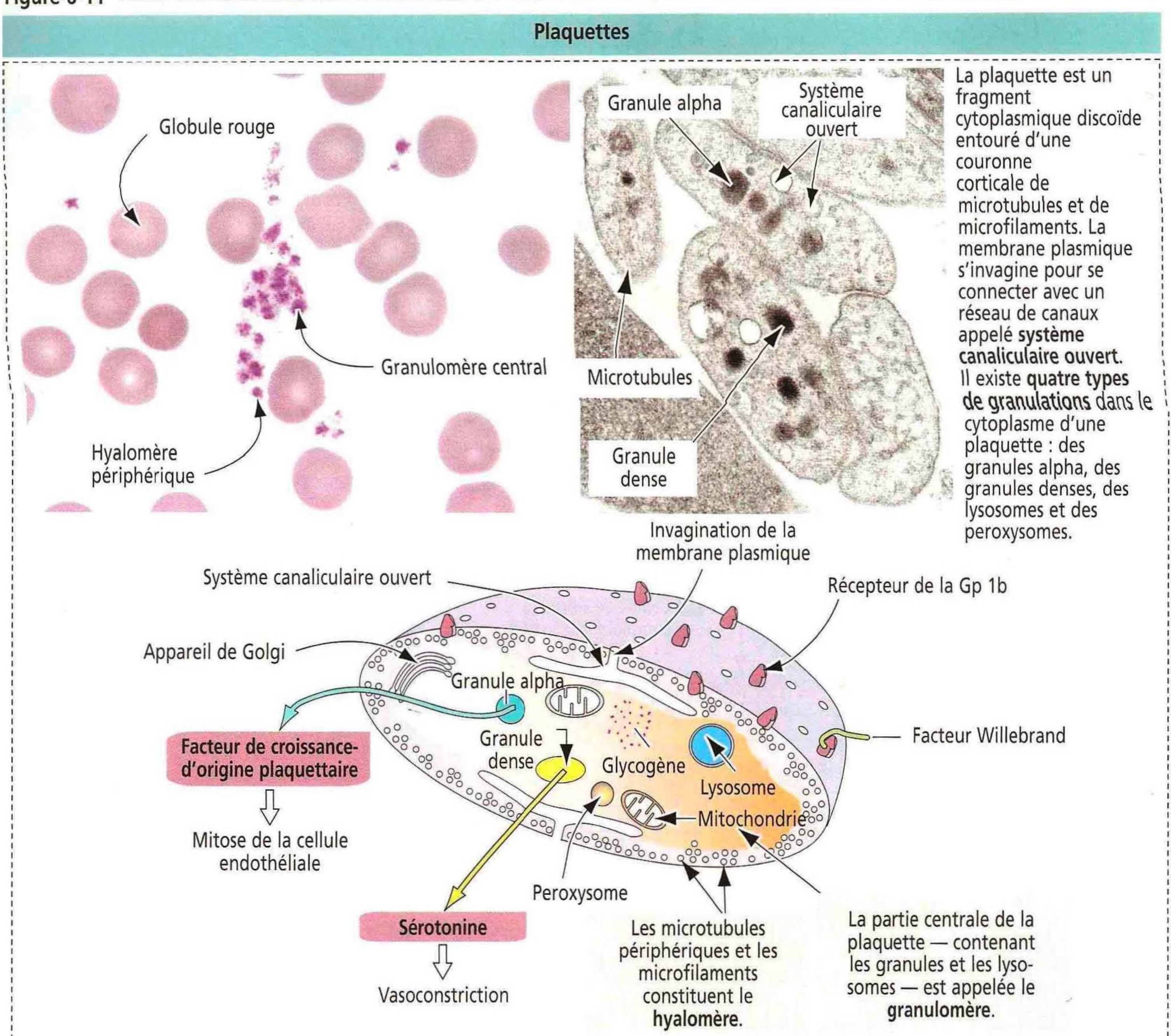
La thrombopénie peut être due à une **diminution de production des plaquettes**, à une **augmentation de leur destruction** (liée à des anticorps dirigés contre les plaquettes ou contre des antigènes mégacaryocytaires [**purpura thrombopénique auto-immun**] ou à des médicaments — par exemple, pénicilline, sulfamides ou digoxine), ou à une **agrégation des plaquettes dans la microcirculation** (**purpura thrombotique thrombopénique, PTT**), résultant vraisemblablement de modifications pathologiques des cellules endothéliales produisant des substances procoagulantes.

Le déficit en complexe **glycoprotéine 1b-facteur IX**, ou en **facteur Willebrand**, une protéine associée au facteur VIII, est à l'origine de deux syndromes hémorragiques congénitaux, la **maladie de Bernard-Soulier** et la **maladie de Willebrand**, respectivement (Figures 6-12 et 6-13). Ces deux maladies se caractérisent par l'incapacité des plaquettes à s'attacher aux surfaces vasculaires sous-endothéliales. **Le complexe glycoprotéine 1b-facteur IX-facteur Willebrand est important dans l'agrégation des plaquettes normales en cas de lésion tissulaire sous-endothéliale.**

Hémophilie

L'**hémophilie** est une maladie héréditaire fréquente, caractérisée par des hémorragies sévères provoquées par un déficit congénital en **facteur VIII** ou en **facteur IX**.
Les gènes codant pour ces facteurs de coagulation sanguine sont situés sur le chromosome X et sont à l'origine, en cas de mutation, du caractère récessif lié à l'X de l'**hémophilie A** ou **B**. L'hémophilie, qui touche les sujets de sexe masculin, est transmise par les femmes. Une diminution du taux ou de l'activité du **facteur VIII**, une protéine synthétisée par le foie, provoque l'**hémophilie A**. Un déficit de **facteur IX** provoque l'**hémophilie B**.
Les traumatismes importants ou une intervention chirurgicale peuvent entraîner d'importantes hémorragies chez tous les hémophiles et il est par conséquent fondamental de connaître cet antécédent. On utilise des produits d'origine plasmatique ou des facteurs recombinants obtenus par génie génétique dans le traitement de l'hémophilie.
La **maladie de Willebrand**, le plus fréquent des syndromes hémorragiques, est également héréditaire et liée à un déficit ou à une anomalie du **facteur Willebrand**.

Figure 6-11



Application clinique : l'hémostase et la cascade de la coagulation

La formation du caillot sanguin ou cascade de la coagulation dépend de l'activation séquentielle de proenzymes en enzymes et de la participation des cellules endothéliales et des plaquettes pour réaliser l'**hémostase** ou arrêt du saignement. L'hémostase survient lorsque la fibrine est formée pour renforcer le clou plaquettaire.

La cascade de la coagulation sanguine est constituée d'une voie intrinsèque et d'une voie extrinsèque (voir Figure 6-13) : (1) la **voie intrinsèque** est induite par le contact du facteur XII avec le collagène sous-endothélial. Ce contact résulte de la lésion de la paroi d'un vaisseau sanguin. (2) La **voie extrinsèque** est induite par la libération de facteurs tissulaires.

Les voies intrinsèque et extrinsèque se réunissent pour aboutir à un événement fondamental qui est la **transformation du fibrinogène en fibrine**. La phase initiale de formation du clou plaquettaire correspond à un échafaudage plaquettaire où la prothrombine est convertie en thrombine, cette dernière transformant le fibrinogène en fibrine. La fibrine stabilise le caillot sanguin (Figure 6-13).

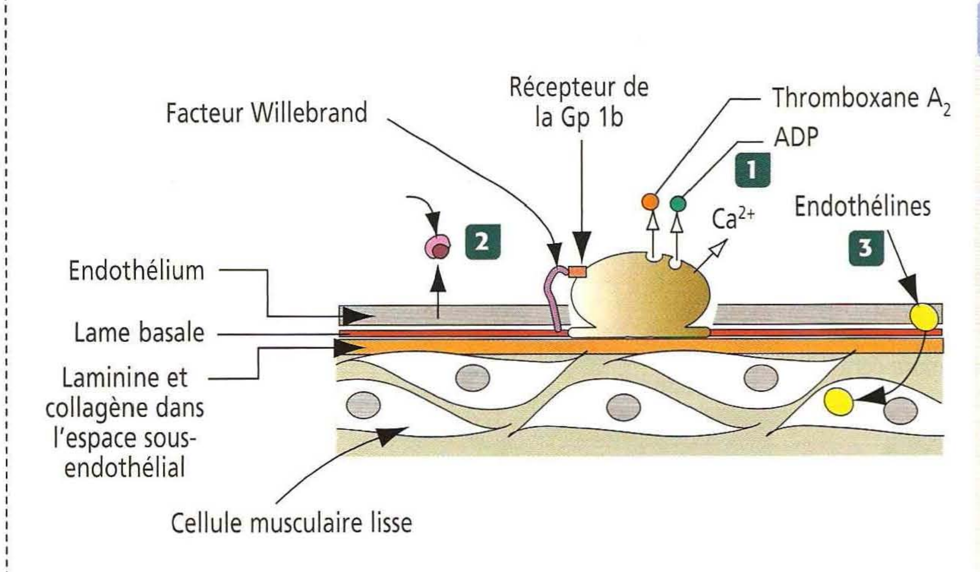
Hématopoïèse

Sites de l'hématopoïèse au cours du développement

L'hématopoïèse commence au cours du premier trimestre de la **vie fœtale**, au niveau des îlots hématopoïétiques du **sac vitellin**. Les îlots se développent à partir des **hémangio-**

Figure 6-12

Les phases de la coagulation sanguine ou hémostase

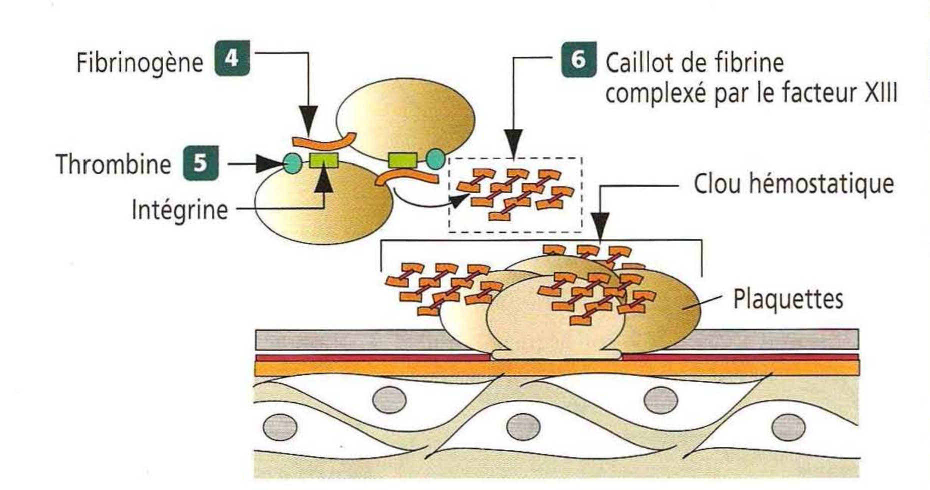


Phase I : Adhésion des plaquettes au sous-endothélium d'un vaisseau sanguin lésé

1 Les **plaquettes activées** libèrent : de l'adénosine-diphosphate (**ADP**), pour attirer d'autres plaquettes au niveau de la lésion, de la thromboxane A_2, pour provoquer une vasoconstriction, et du **Ca^{2+}** pour aider à la formation du caillot.

2 Les **cellules endothéliales** libèrent un **facteur tissulaire** qui se fixe au facteur VIIa pour transformer le facteur X en facteur Xa et initier la voie commune de la coagulation. Le facteur Willebrand se fixe sur le **récepteur plaquettaire de la Gp 1b** pour faciliter l'adhésion des plaquettes au collagène et à la laminine de l'espace sous-endothélial.

3 Des **endothélines**, hormones peptidiques sécrétées par les cellules endothéliales, stimulent la contraction musculaire lisse et la prolifération des cellules endothéliales et des fibroblastes pour accélérer le processus de réparation.



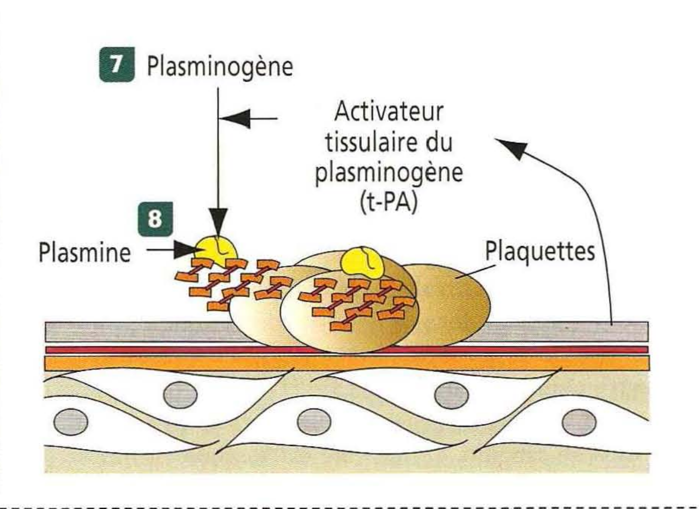
Phase II : Agrégation des plaquettes pour former un « clou » hémostatique

4 Le **fibrinogène** plasmatique se fixe sur des intégrines activées, provoquant l'agrégation des plaquettes entre elles.

5 La **thrombine**, fixée sur son récepteur plaquettaire superficiel, clive le **fibrinogène** en fibrinopeptides et le convertit en un monomère de fibrine.

6 Les **monomères de fibrine** s'agrègent pour former un caillot de fibrine fragile. Le **facteur XIII** établit des liaisons croisées entre les monomères de fibrine. Les plaquettes et la fibrine constituent un clou hémostatique.

Dans des conditions normales, l'endothélium vasculaire intact ne déclenche pas l'agrégation des plaquettes puisque la laminine et le collagène ne sont pas mis à nu. Les cellules endothéliales sécrètent de la prostacycline, un puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire et de la sécrétion d'ADP.



Phase III : L'activité procoagulante des plaquettes se termine par l'élimination du caillot de fibrine.

7 Le **plasminogène** (une protéine plasmatique) est transformé en **plasmine** (une protéase) par l'**activateur tissulaire du plasminogène** (produit par les cellules endothéliales lésées et le tissu conjonctif sous-endothélial).

8 La **plasmine** dissout le caillot de fibrine.

blastes, progéniteurs communs aux cellules hématopoïétiques et endothéliales. Au cours du deuxième trimestre, l'hématopoïèse fœtale se poursuit dans le **foie** puis dans la **rate**. Au cours du septième mois de vie intra-utérine, la **moelle osseuse** devient le principal site de l'hématopoïèse et le restera à l'âge adulte. Chez l'adulte, un volume approximatif de 1,7 litre de moelle contient 10^{12} cellules hématopoïétiques.

La moelle osseuse est formée de deux compartiments : (1) le **compartiment médullaire de soutien** et (2) le **compartiment cellulaire hématopoïétique**.

Figure 6-13

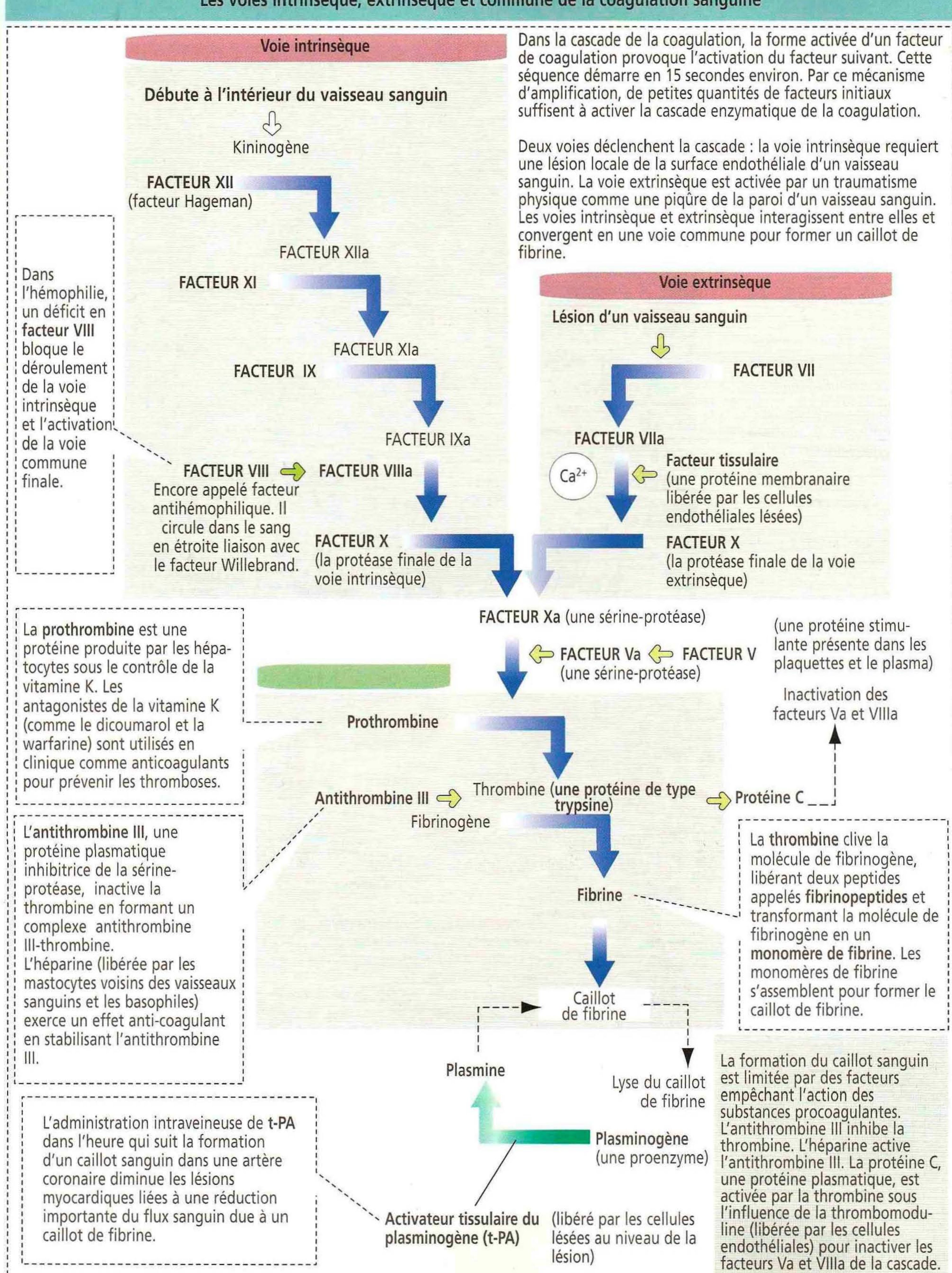

Les voies intrinsèque, extrinsèque et commune de la coagulation sanguine
Voie intrinsèque
Débute à l'intérieur du vaisseau sanguin
Kininogène
FACTEUR XII
(facteur Hageman)
FACTEUR XIIa
FACTEUR XI
FACTEUR XIa
FACTEUR IX
FACTEUR IXa
FACTEUR VIII
FACTEUR VIIIa
Encore appelé facteur antihémophilique. Il circule dans le sang en étroite liaison avec le facteur Willebrand.
FACTEUR X
(la protéase finale de la voie intrinsèque)
Dans la cascade de la coagulation, la forme activée d'un facteur de coagulation provoque l'activation du facteur suivant. Cette séquence démarre en 15 secondes environ. Par ce mécanisme d'amplification, de petites quantités de facteurs initiaux suffisent à activer la cascade enzymatique de la coagulation.
Deux voies déclenchent la cascade : la voie intrinsèque requiert une lésion locale de la surface endothéliale d'un vaisseau sanguin. La voie extrinsèque est activée par un traumatisme physique comme une piqûre de la paroi d'un vaisseau sanguin. Les voies intrinsèque et extrinsèque interagissent entre elles et convergent en une voie commune pour former un caillot de fibrine.
Voie extrinsèque
Lésion d'un vaisseau sanguin
FACTEUR VII
FACTEUR VIIa
Ca2+
Facteur tissulaire
(une protéine membranaire libérée par les cellules endothéliales lésées)
FACTEUR X
(la protéase finale de la voie extrinsèque)
Dans l'hémophilie, un déficit en facteur VIII bloque le déroulement de la voie intrinsèque et l'activation de la voie commune finale.
FACTEUR Xa (une sérine-protéase)
FACTEUR Va
(une sérine-protéase)
FACTEUR V
(une protéine stimulante présente dans les plaquettes et le plasma)
Inactivation des facteurs Va et VIIIa
La prothrombine est une protéine produite par les hépatocytes sous le contrôle de la vitamine K. Les antagonistes de la vitamine K (comme le dicoumarol et la warfarine) sont utilisés en clinique comme anticoagulants pour prévenir les thromboses.
Prothrombine
Antithrombine III
Thrombine (une protéine de type trypsine)
Protéine C
Fibrinogène
Fibrine
L'antithrombine III, une protéine plasmatique inhibitrice de la sérine-protéase, inactive la thrombine en formant un complexe antithrombine III-thrombine.
L'héparine (libérée par les mastocytes voisins des vaisseaux sanguins et les basophiles) exerce un effet anti-coagulant en stabilisant l'antithrombine III.
La thrombine clive la molécule de fibrinogène, libérant deux peptides appelés fibrinopeptides et transformant la molécule de fibrinogène en un monomère de fibrine. Les monomères de fibrine s'assemblent pour former le caillot de fibrine.
Caillot de fibrine
Plasmine
Lyse du caillot de fibrine
Plasminogène
(une proenzyme)
L'administration intraveineuse de t-PA dans l'heure qui suit la formation d'un caillot sanguin dans une artère coronaire diminue les lésions myocardiques liées à une réduction importante du flux sanguin due à un caillot de fibrine.
Activateur tissulaire du plasminogène (t-PA)
(libéré par les cellules lésées au niveau de la lésion)
La formation du caillot sanguin est limitée par des facteurs empêchant l'action des substances procoagulantes. L'antithrombine III inhibe la thrombine. L'héparine active l'antithrombine III. La protéine C, une protéine plasmatique, est activée par la thrombine sous l'influence de la thrombomoduline (libérée par les cellules endothéliales) pour inactiver les facteurs Va et VIIIa de la cascade.

Figure 6-14

Moelle osseuse observée au microscope électronique et au microscope optique : vascularisation

Micrographie électronique tirée de : Kessel RG, Kardon RH : Tissues and Organs, New York, WH Freeman, 1979.

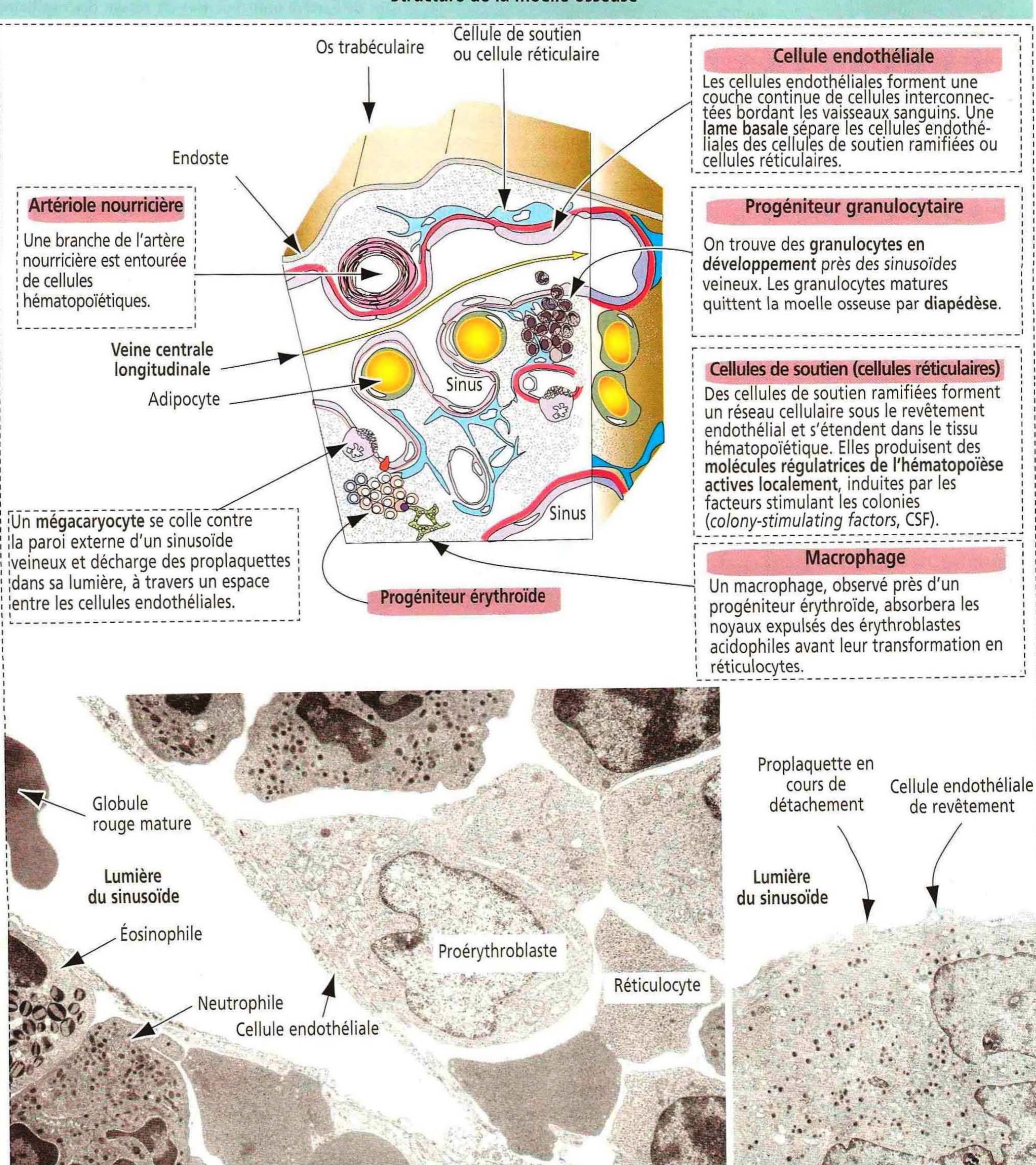
La moelle osseuse peut être **rouge**, du fait de la présence des progéniteurs érythroïdes, ou **jaune**, du fait de la prédominance de graisse. La moelle rouge et la moelle jaune sont interchangeables, en fonction des besoins en cellules hématopoïétiques.

Chez l'adulte, on trouve de la moelle rouge dans les os du crâne, les clavicules, les vertèbres, les côtes, le sternum, la ceinture pelvienne et les extrémités des os longs des membres. Les vaisseaux sanguins et les nerfs atteignent la moelle osseuse en perçant la corticale osseuse. L'**artère nourricière** pénètre au niveau de la partie médiane d'un os long et se ramifie en **artères centrales longitudinales** qui communiquent avec les sinus veineux. Les sinus veineux se drainent dans une **veine centrale longitudinale** qui chemine parallèlement à l'artère nourricière.

La face interne de l'os est bordée par des travées se projetant dans la cavité médullaire. L'endoste recouvre la surface de l'os.

Le compartiment de soutien de la moelle est constitué d'un réseau d'**adipocytes**, de **fibroblastes**, de **cellules conjonctives de soutien**, de **cellules endothéliales vasculaires**, de macrophages et de vaisseaux sanguins entremêlés à l'intérieur des travées osseuses (Figures 6-14, 6-15 et 6-16). Les cellules endothéliales, les fibroblastes médullaires et les cellules de soutien produisent des facteurs de croissance hématopoïétiques et des cytokines qui régulent la production des cellules sanguines. Les cellules endothéliales

Figure 6-15



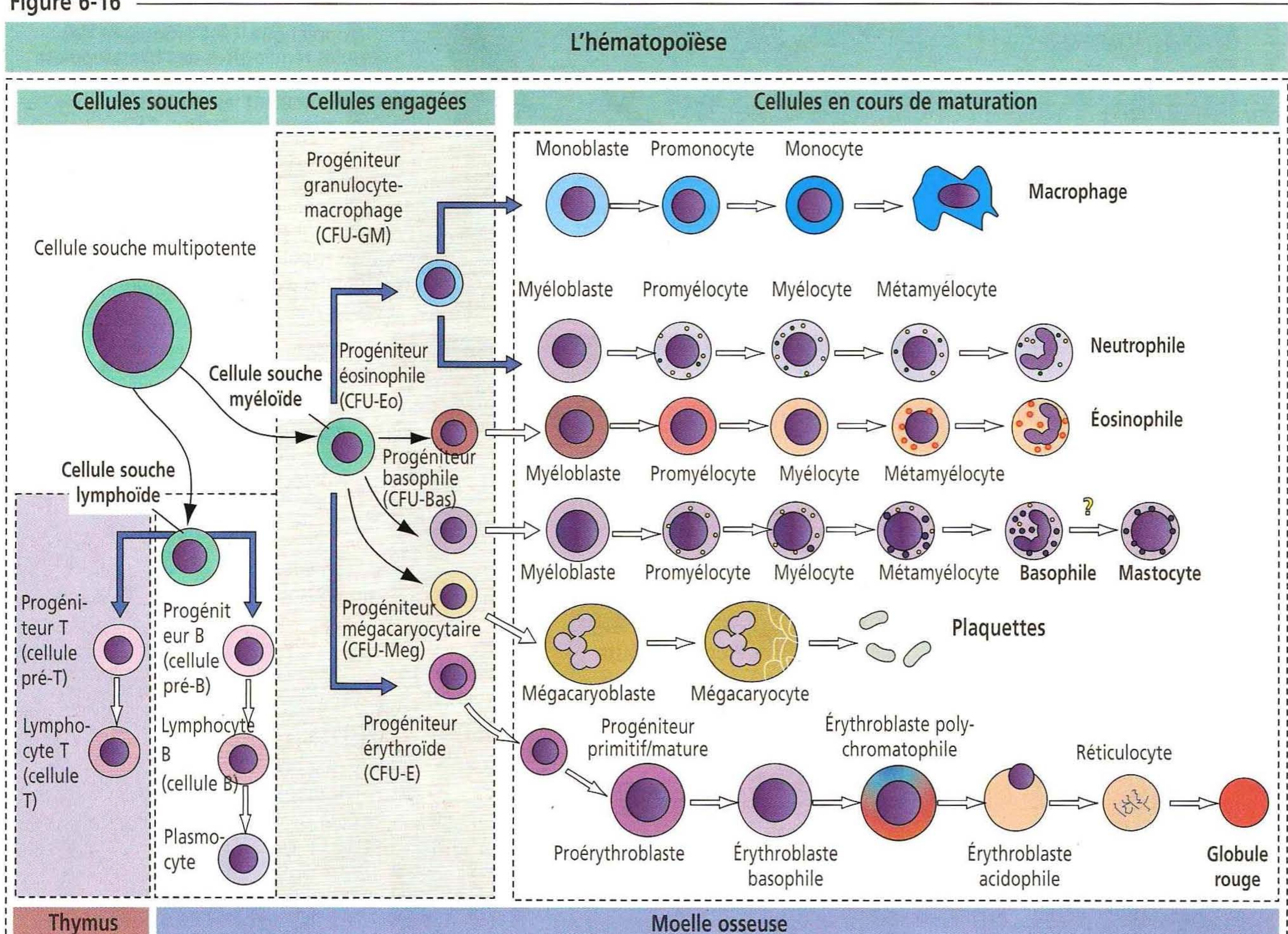
forment une barrière empêchant les cellules hématopoïétiques immatures de quitter la moelle et permettant aux cellules hématopoïétiques matures de passer dans le sang. Les adipocytes constituent une source locale d'énergie tout en synthétisant des facteurs de croissance. Les macrophages médullaires éliminent les cellules apoptotiques, les restes nucléaires des érythroblastes acidophiles et empêchent les substances étrangères de

pénétrer dans la moelle. Les ostéoblastes et les ostéoclastes assurent le maintien et le remodelage de l'os spongieux entourant le tissu médullaire.

Le compartiment cellulaire hématopoïétique est richement vascularisé. Il est irrigué par des vaisseaux sanguins provenant de l'**artère nourricière** et du **réseau des capillaires périostés**, et par des **sinusoïdes veineux spécialisés** qui se drainent dans la veine centrale de la moelle (Figure 6-14). Les cellules hématopoïétiques matures quittent leur site de croissance et traversent la paroi du sinusoïde par un mécanisme de **migration transendothéliale** actif à travers des **fenestrations** de la paroi du sinusoïde, avant de gagner la circulation par l'intermédiaire de la veine centrale. Les cellules hématopoïétiques immatures n'ont pas cette capacité de migration transendothéliale et sont retenues dans l'espace extravasculaire par les cellules endothéliales vasculaires. Les sinusoïdes de la moelle sont bordés par des cellules endothéliales spécialisées, possédant une activité phagocytaire importante et une capacité à produire des facteurs de croissance qui stimulent la prolifération et la différenciation des cellules hématopoïétiques.

Le compartiment cellulaire hématopoïétique fournit la quantité et les types cellulaires adaptés aux divers besoins physiologiques. Les cellules hématopoïétiques occupent des sites préférentiels dans la moelle osseuse et possèdent des capacités d'auto-renouvellement, de croissance, de différenciation et de maturation différentes d'un type cellulaire à l'autre.

Figure 6-16



La moelle osseuse est constituée de : (1) **cellules souches**, cellules multipotentes douées d'auto-renouvellement ; (2) **progéniteurs cellulaires engagés** (*N.D.T.* : ou déterminés ; progéniteurs myéloïdes et lymphoïdes) ; (3) **cellules en cours de maturation**. Les cellules en cours de maturation se développent à partir de précurseurs appelés **CFUs** (***colony forming units***). La cellule souche myéloïde donne naissance à des CFU responsables de la production des globules rouges (**CFU-E**), des plaquettes (**CFU-Meg**), des basophiles (**CFU-Bas**), des éosinophiles (**CFU-Eo**) ; les monocytes et les neutrophiles dérivent également de la cellule souche myéloïde par l'intermédiaire d'un progéniteur commun (**CFU-GM**). La **cellule souche lymphoïde** donne naissance à la **lignée du lymphocyte B** dans la **moelle osseuse**, et à la **lignée du lymphocyte T** dans le **thymus**. Pour plus de détails, voir le Chapitre 10.

Populations cellulaires hématopoïétiques : cellules souches, cellules engagées et cellules en voie de maturation

La moelle osseuse est constituée de trois populations principales (Figure 6-16) : (1) les **cellules souches** hématopoïétiques, capables d'**autorenouvellement** ; (2) les **cellules progénitrices engagées**, donnant naissance aux différentes lignées cellulaires ; (3) les **cellules en voie de maturation**, résultant de la différenciation de la population de cellules engagées. Les cellules en voie de maturation sont à l'origine des cellules circulantes.

Les cellules souches multipotentes peuvent s'auto-renouveler et produire deux autres types de cellules : les cellules souches **myéloïde** et **lymphoïde** à l'origine de cellules progénitrices distinctes. L'**auto-renouvellement** est une propriété fondamentale des cellules souches. L'auto-renouvellement permet de préserver le pool de cellules souches et joue un rôle capital dans l'apport de cellules myéloïdes et lymphoïdes dans les voies de différenciation et de maturation.

Les cellules souches sont difficiles à identifier, principalement parce qu'elles ne représentent que 0,05 % des cellules hématopoïétiques (environ 10^6 à 10^7 cellules souches). Lors d'une greffe de moelle osseuse, seulement 5 % des cellules souches normales sont nécessaires pour repeupler l'ensemble de la moelle. **Les cellules souches ne peuvent être identifiées sur leur morphologie, mais on peut les reconnaître grâce à des marqueurs de surface spécifiques** (*c-kit* et Thy-1). Les populations de cellules progénitrices engagées $CD34^+$, contenant également des cellules souches $CD34^-$, sont habituellement utilisées pour les greffes de cellules souches hématopoïétiques dans le traitement de maladies malignes pour compenser les effets de la chimiothérapie qui détruit un certain groupe de cellules souches progénitrices.

Les cellules souches myéloïde et lymphoïde sont des cellules progénitrices engagées (voir Figure 6-16). Elles sont programmées (déterminées) pour donner naissance à des cellules du sang et des organes lymphoïdes. Cinq types de précurseurs (***colony forming units***, **CFUs**) dérivent du progéniteur myéloïde : le **progéniteur érythroïde** (CFU-E), le **progéniteur mégacaryocytaire** (CFU-Meg), le **progéniteur basophile** (CFU-Bas), le **progéniteur éosinophile** (CFU-Eo) et le **progéniteur granulocyte-macrophage** (CFU-GM). CFU-E produit les **globules rouges**. CFU-Meg génère les **plaquettes**. CFU-GM donne naissance à la fois aux **monocytes** et aux **granulocytes** neutrophiles. Les basophiles et les éosinophiles dérivent respectivement de CFU-Bas et CFU-Eo.

Application clinique : facteurs de croissance hématopoïétiques

Des facteurs de croissance hématopoïétiques contrôlent les phases de prolifération et de maturation de l'hématopoïèse. De plus, ils peuvent augmenter la durée de vie et la fonction de nombreuses cellules produites dans la moelle osseuse. Plusieurs formes recombinantes sont utilisables dans le traitement des hémopathies.

Les facteurs de croissance hématopoïétiques, encore appelés **cytokines hématopoïétiques**, sont des glycoprotéines produites dans la moelle osseuse par les cellules endothéliales, les cellules de soutien, les fibroblastes, les lymphocytes en développement et les macrophages. Des facteurs de croissance hématopoïétiques sont également produits en dehors de la moelle osseuse.

Il existe trois principaux groupes de facteurs hématopoïétiques : (1) des **facteurs stimulant la formation de colonies** (***colony-stimulating factors***, **CSFs**), (2) l'**érythropoïétine** (Figure 6-17) et la **thrombopoïétine** (Gr. *poietin* : faire), et (3) des interleukines.

Les **facteurs stimulant la formation de colonies** sont ainsi appelés car ils sont capables de stimuler la croissance des cellules progénitrices pour qu'elles forment, in vitro, des agrégats ou colonies. Les interleukines sont produites par les leucocytes (principalement les lymphocytes) qui agissent ainsi sur d'autres leucocytes (mécanisme paracrine) ou sur eux-mêmes (mécanisme autocrine).

Les cellules hématopoïétiques expriment différents types de **récepteurs de facteurs de croissance** au fur et à mesure de leur différenciation. La fixation d'un ligand sur un récepteur entraîne une modification conformationnelle de la cellule, l'activation de kinases intracellulaires et l'induction finale de la prolifération cellulaire (voir Chapitre 3).

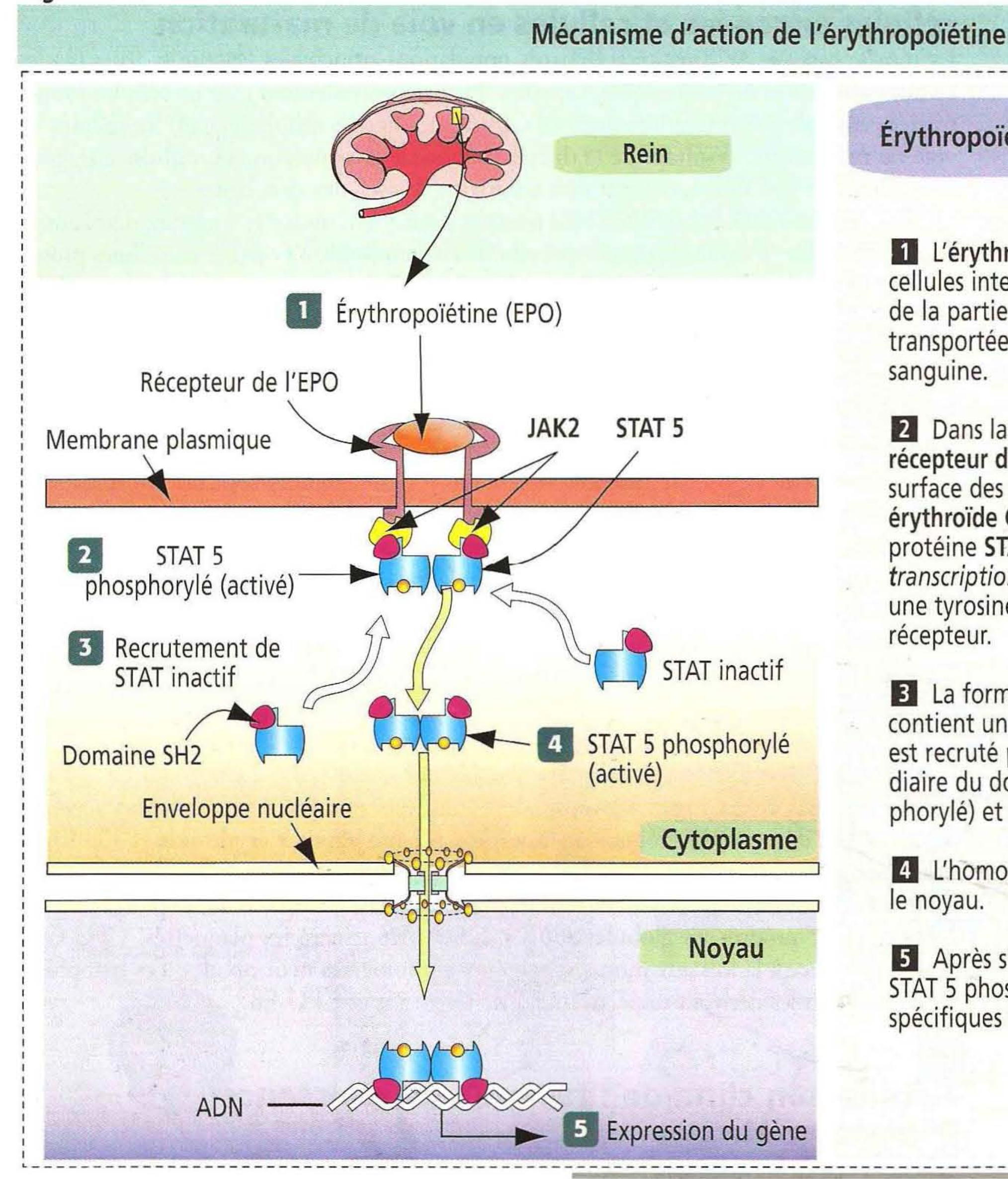
Nous reviendrons sur le rôle des facteurs de croissance spécifiques lorsque nous étudierons chaque lignée cellulaire.

La lignée érythroïde

L'**érythropoïèse** comprend les stades suivants (Figure 6-18) : **proérythroblaste**, **érythroblaste basophile**, **érythroblaste polychromatophile**, **érythroblaste acidophile** (ou **orthochromatique**), **réticulocyte** et **érythrocyte** (ou **globule rouge**).

Figure 6-17

Mécanisme d'action de l'érythropoïétine



Érythropoïétine et voie de signalisation JAK-STAT

1 L'**érythropoïétine (EPO)** — produite par les cellules interstitielles de la partie interne du cortex et de la partie externe de la médullaire du rein — est transportée vers la moelle osseuse par la circulation sanguine.

2 Dans la moelle osseuse, l'EPO se fixe sur un **récepteur de l'érythopoïétine dimérisé** — présent à la surface des stades précoces du **progéniteur érythroïde CFU-E** — et induit la fixation de la protéine **STAT 5** (*signal transducers and activators of transcription 5*) cytosolique sur **JAK2** (*Janus kinase 2*), une tyrosine-kinase liée au domaine intracellulaire du récepteur.

3 La forme inactive (non phosphorylée) de STAT 5 contient un domaine **SH2** (*Src homology 2*). STAT 5 est recruté par JAK2 et se fixe sur elle par l'intermédiaire du domaine SH2. STAT 5 devient actif (phosphorylé) et s'homodimérise.

4 L'homodimère de STAT 5 phosphorylé passe dans le noyau.

5 Après s'être fixé sur l'ADN, l'homodimère de STAT 5 phosphorylé active la transcription des gènes spécifiques nécessaires à l'érythropoïèse.

Le principal régulateur de l'érythropoïèse est l'**érythropoïétine** (Figure 6-17), une glycoprotéine produite essentiellement par le **rein** (cellules interstitielles péritubulaires de la partie interne du cortex et externe de la médullaire du rein).

En cas d'**hypoxie** (diminution du niveau d'oxygène dans l'air inspiré ou les tissus), les progéniteurs érythroïdes matures — CFU-E, proérythroblastes et érythroblastes basophiles — répondent à l'érythropoïétine en augmentant la transcription génique durant les différentes phases de leur développement (Figure 6-19).

Dans les **néphropathies chroniques**, la production d'érythropoïétine est fortement diminuée. On peut administrer de l'érythropoïétine recombinante par voie intraveineuse ou sous-cutanée pour traiter les anémies liées à un déficit de production d'érythropoïétine par le rein. L'efficacité d'un traitement par érythopoïétine peut être appréciée sur l'**augmentation du taux de réticulocytes du sang circulant**. Les réticulocytes peuvent être identifiés par la coloration vitale de leurs polyribosomes résiduels formant un réseau réticulaire (voir Figure 6-19).

Les érythroblastes polychromatophiles sont indépendants de l'érythopoïétine, mitotiquement actifs et spécifiquement impliqués dans la synthèse de l'hémoglobine. Leurs descendants, érythroblastes acidophiles, réticulocytes et érythrocytes matures, sont des cellules post-mitotiques (dépourvues d'activité mitotique).

Leucopoïèse : granulocytes et leucocytes mononucléés

La **leucopoïèse** (Gr. *leukos*, blanc ; *poietin*, faire) correspond à la formation des cellules blanches appartenant aux séries **granulocytaire** et **non granulocytaire**. La **lignée granulocytaire** (Figure 6-20) inclut le **myéloblaste**, le **promyélocyte**, le **myélocyte**, le **métamyélocyte**, le **polynucléaire à noyau peu segmenté** (*band cell*) et la **forme mature**. Le

Figure 6-18

La lignée érythroïde

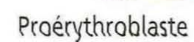
Cellule souche multipotente

Progéniteur myéloïde

CFU-érythroïde (CFU-E)

EPO

Progéniteur primitif/mature



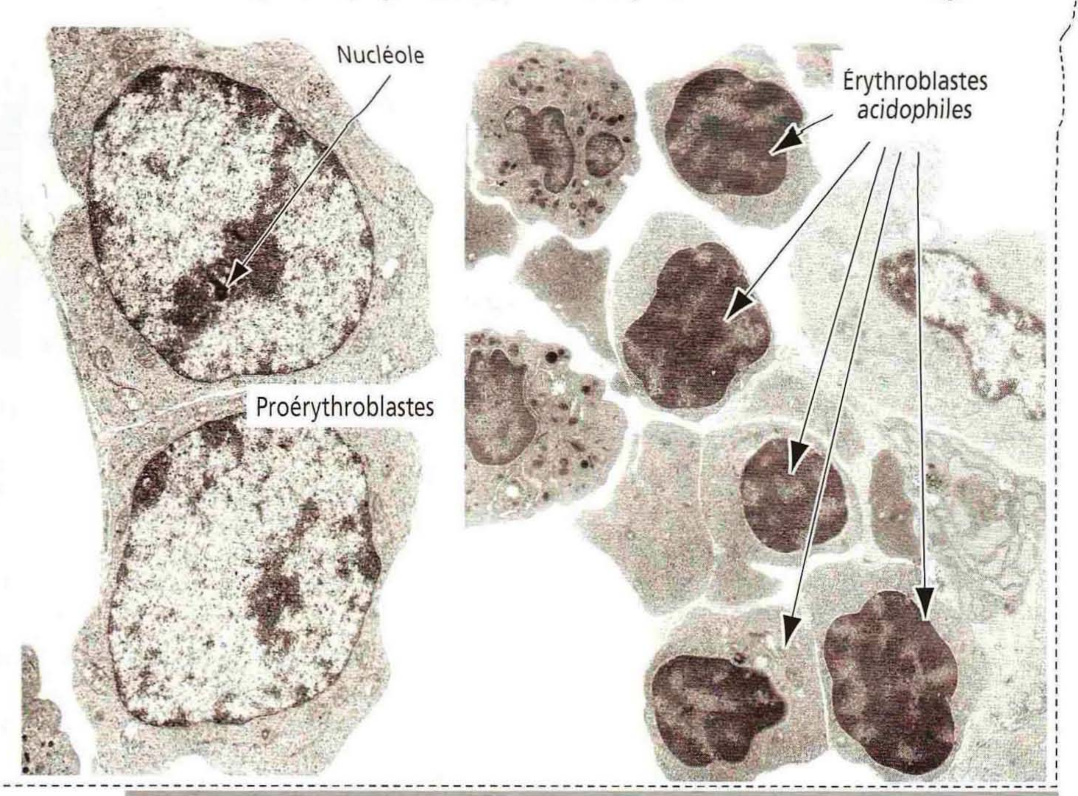
Érythroblaste basophile | Érythroblaste polychromatophile | Érythroblaste acidophile | Réticulocyte | Globule rouge

Les **érythrocytes** sont les cellules sanguines les plus nombreuses. Ils contiennent de l'hémoglobine (chaînes $\alpha_2\beta_2$ chez l'adulte) et leur cytoplasme est totalement dépourvu d'organites typiques et de cytomembranes. Les érythrocytes ont une durée de vie d'environ 120 jours et les globules vieillis sont phagocytés par les macrophages du foie et de la rate.

L'absence d'oxygène ou une diminution des érythrocytes circulants (anémie ; due, par exemple, à une destruction excessive des globules rouges, à une hémorragie, à une carence en fer ou en vitamine B_{12}) stimulent des **cellules rénales** pour qu'elles synthétisent et libèrent dans le sang une glycoprotéine, l'érythropoïétine (51 kDa). L'**érythropoïétine (EPO)** induit les stades précoces de la lignée à proliférer et à se différencier en érythroblastes basophiles, polychromatophiles et acidophiles.

Le **proérythroblaste** est le premier *stade de la lignée rouge que l'on peut* reconnaître. Il provient d'un progéniteur mature stimulé par l'**érythropoïétine. On voit des nucléoles.**
Le cytoplasme contient de nombreux poly-ribosomes libres impliqués dans la synthèse de l'**hémoglobine**.

La synthèse de l'hémoglobine se déroule dans les **érythroblastes basophile, polychromatophile** et **acidophile**. Au fur et à mesure de l'accumulation d'hémoglobine dans le cytoplasme, le noyau des érythroblastes en différenciation diminue de taille, sa chromatine se condense et le nombre de ribosomes libres diminue.
La chromatine est condensée au maximum dans l'érythroblaste acidophile.



progéniteur granulocyte-macrophage donne naissance aux **neutrophiles** et aux **monocytes.** La cellule souche myéloïde est à l'origine des **lignées éosinophile** et **basophile.** Les **leucocytes mononucléés** incluent les **lymphocytes** et les **monocytes.**

Granulocytes (ou polynucléaires)

Les lignées cellulaires neutrophile et macrophagique ont un précurseur cellulaire commun : le progéniteur granulocyte-macrophage (CFU-GM) (voir Figure 6-20). Les éosinophiles et les basophiles dérivent de deux progéniteurs indépendants CFU-Eo et CFU-Bas respectivement. Les polynucléaires neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles subissent des processus identiques de prolifération, de différenciation, de maturation et de stockage dans la moelle osseuse. Les détails de ces mécanismes sont mieux connus pour les neutrophiles, les granulocytes les plus nombreux dans la moelle osseuse et le sang. Il faut 10 à 14 jours pour que des neutrophiles apparaissent à partir de leurs premiers précurseurs mais ce délai est raccourci dans un contexte infectieux ou lors d'un

Figure 6-19

La lignée érythroïde

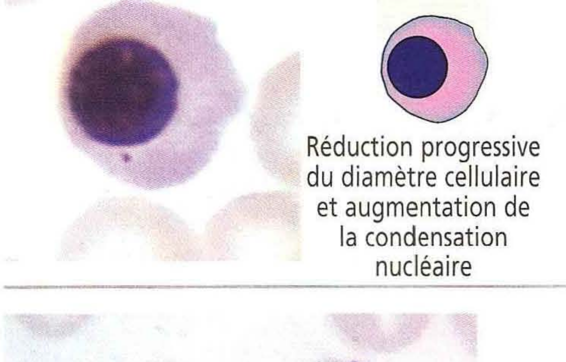
Proérythroblaste (voir Figure 6-18)

Érythroblaste basophile

Une cellule volumineuse (12 à 16 µm de diamètre) au cytoplasme fortement basophile reflétant sa richesse en polyribosomes. Le noyau contient de la chromatine disposée en amas grossiers et **les nucléoles ne sont habituellement pas visibles. Cette cellule peut se diviser par mitose.** Les érythroblastes basophiles dérivent du proérythroblaste.

Érythroblaste polychromatophile

Le diamètre de cette cellule varie de 9 à 15 µm. Dans le noyau, la chromatine apparaît sous forme de taches denses séparées par des zones plus claires. **On ne voit pas de nucléoles.** Le cytoplasme peut contenir des amas de polyribosomes (bleu clair) impliqués dans la synthèse de l'hémoglobine (rose pâle à gris). **Il n'y a plus de division cellulaire à partir du stade d'érythroblaste polychromatophile.**



Érythroblaste acidophile (orthochromatique)

Cette cellule possède un diamètre de 8 à 10 µm. Le cytoplasme est rose, ressemblant à celui du réticulocyte. **Le noyau, extrêmement dense (pycnotique), est excentré. Les érythroblastes acidophiles sont des cellules post-mitotiques.** La transition vers le stade réticulocyte est précédée de l'expulsion du noyau condensé emportant avec lui une couronne de cytoplasme. Le noyau expulsé est absorbé par un macrophage.

Réticulocyte

Cette **cellule anucléée** mesure approximativement 7 à 8 µm de diamètre. Son cytoplasme est du même rose que l'érythroblaste acidophile. Sur des préparations standard, ces cellules sont identiques aux érythrocytes matures. Avec des **colorants vitaux**, comme le **bleu de méthylène** ou le **bleu de crésyl**, un réseau filamenteux (réticulaire) de polyribosomes devient visible. Les réticulocytes restent dans la moelle osseuse 1 jour ou 2 puis passent dans le sang périphérique. Après 24 heures de circulation, ils se transforment en érythrocytes.

traitement par du G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) ou par du GM-CSF (*granulocyte-macrophage CSF*) (voir plus loin).

Les **myéloblastes**, les **promyélocytes** et les **myélocytes** sont des **cellules qui se divisent par mitose** ; les **métamyélocytes** et les **polynucléaires à noyau peu segmenté ne peuvent plus se diviser** mais continuent à se différencier (voir Figure 6-20). L'apparition de **granulations primaires** (azurophiles) et de **granulations « spécifiques »** ou **secondaires** dans leur cytoplasme (Figures 6-21 et 6-22) est une caractéristique du processus de maturation des granulocytes.

Les myéloblastes sont des cellules indifférenciées dépourvues de granulations cytoplasmiques. Les promyélocytes et les myélocytes des séries neutrophile, éosinophile et basophile possèdent des granulations primaires. **Les granulations secondaires apparaissent dans les myélocytes.** Les granulations primaires ne se transforment pas en granulations spécifiques. Les granulations primaires persistent pendant toute la séquence de différenciation (voir Figure 6-22).

Les **éosinophiles** ont la même séquence de maturation que les neutrophiles. Les granulations spécifiques éosinophiles sont plus volumineuses que celles des neutrophiles et apparaissent réfringentes en microscopie optique. Les granulations éosinophiles contiennent de la **myéloperoxydase** et plusieurs protéines cationiques (**protéine basique**

Figure 6-20



1. Une **cellule souche multipotente** (*c-kit* positive, CD34 négative) donne naissance à une **cellule souche myéloïde**.
2. La cellule souche myéloïde produit **cinq types de cellules progénitrices engagées** : (1) le **progéniteur formant des colonies de granulo cytes-macrophages** (CFU-GM) ; (2) le **progéniteur éosinophile** (CFU-Eo) ; (3) le **progéniteur basophile** (CFU-Bas) ; (4) le **progéniteur mégacaryocytaire** (CFU-Meg) (non représenté) ; (5) le **progéniteur érythroïde** (CFU-E) (non représenté, *N.D.T.* : voir Figure 6-18).
3. Le progéniteur granulocyte-macrophage donne naissance au monoblaste et au granulocyte neutrophile.
4. Les monoblastes se transforment en monocytes aboutissant eux-mêmes aux macrophages.
5. Le myéloblaste neutrophile évolue vers le polynucléaire neutrophile.
6. Le progéniteur éosinophile génère les précurseurs éosinophiles.
7. Le progéniteur basophile donne naissance aux basophiles. Il est possible que ce progéniteur soit également à l'origine des mastocytes.

majeure, MBP, jouant un rôle dans l'élimination des bactéries ; **protéine cationique éosinophile**, ECP, à activité antiparasitaire).

Les **basophiles** se distinguent par leurs volumineuses granulations grossières et sombres, qui remplissent le cytoplasme et masquent souvent le noyau (Figure 6-23). Les granulations contiennent de la **peroxydase**, de l'**héparine** et de l'**histamine** ainsi que de la **kallicréine**, une substance qui attire les éosinophiles.

Comme nous l'avons vu dans le Chapitre 4, les **mastocytes** ont la même structure que les basophiles. Cependant, les mastocytes sont de plus grande taille et siègent dans les tissus, près des vaisseaux sanguins. Une différence notable est la présence, dans les mastocytes, de **sérotonine** et de **5-hydroxytryptamine** que l'on ne trouve pas dans les basophiles. De plus, les mastocytes déchargent leurs granulations dans le milieu extra-cellulaire alors que les basophiles subissent habituellement une dégranulation diffuse interne.

Leucocytes mononucléés (ou agranulocytes) Lymphocytes

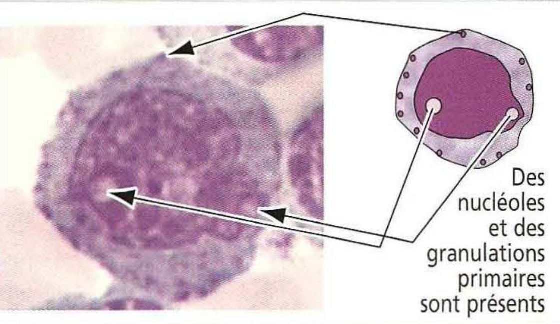
Les lymphocytes constituent une population hétérogène de cellules qui diffèrent les unes des autres par leur **origine**, leur **durée de vie**, leur **site d'élection à l'intérieur des organes lymphoïdes**, leurs **marqueurs superficiels** et leur **fonction**.

La cellule souche multipotente donne naissance à toutes les cellules hématopoïétiques, y compris les lymphocytes des lignées B et T. **Les cellules B mûrissent dans la moelle osseuse puis migrent vers les autres organes lymphoïdes. Les cellules T achèvent leur maturation dans le thymus avant de gagner des organes lymphoïdes spécifiques.** Un **lymphoblaste** donne naissance à un **prolymphocyte**, stade intermédiaire

Figure 6-21

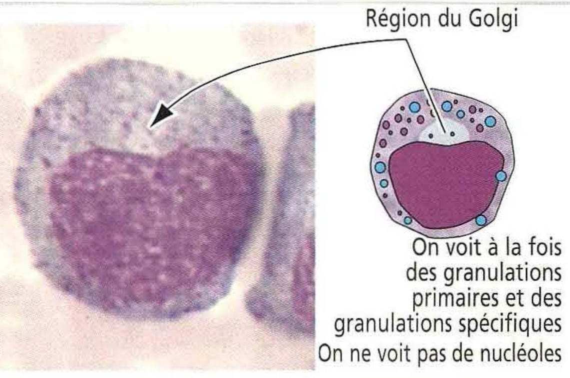
La lignée myéloïde

Myéloblaste



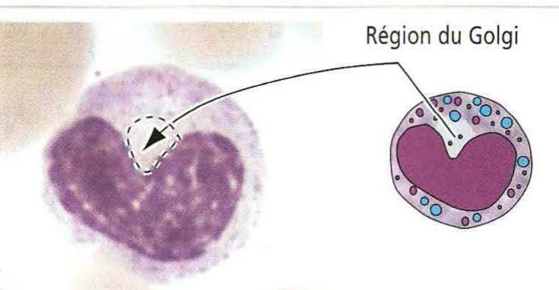
Les principales modifications observées tout au long du processus de différenciation granulocytaire (c'est la lignée neutrophile qui est photographiée) concernent la structure du noyau et le contenu du cytoplasme. Par exemple, dans le myéloblaste (10 à 20 µm ; une cellule habituellement difficile à observer sur les préparations colorées par la technique de Wright), le noyau est rond avec une chromatine non condensée et un nucléole visible. Au fur et à mesure du passage de la cellule par les différents stades de différenciation, le noyau devient encoché puis segmenté, et la chromatine se condense de plus en plus. **Le cytoplasme du myéloblaste est dépourvu de granulations.** Les granulations primaires apparaissent au stade de promyélocyte, tandis que les granulations secondaires ou spécifiques sont synthétisées par les myélocytes.

Promyélocyte



Cette cellule mesure approximativement 15 à 20 µm de diamètre. Elle possède un volumineux noyau arrondi avec une chromatine non condensée, et un ou plusieurs nucléoles ovalaires. **La synthèse des granulations primaires –colorées en rouge ou en magenta — se produit exclusivement à ce stade.** Le cytoplasme est basophile du fait de la présence d'un abondant réticulum endoplasmique rugueux. **Les promyélocytes donnent naissance aux myélocytes neutrophiles, éosinophiles ou basophiles.** Sur les préparations standard, il est impossible de déterminer le type de granulocyte produit à partir d'un promyélocyte donné.

Myélocyte



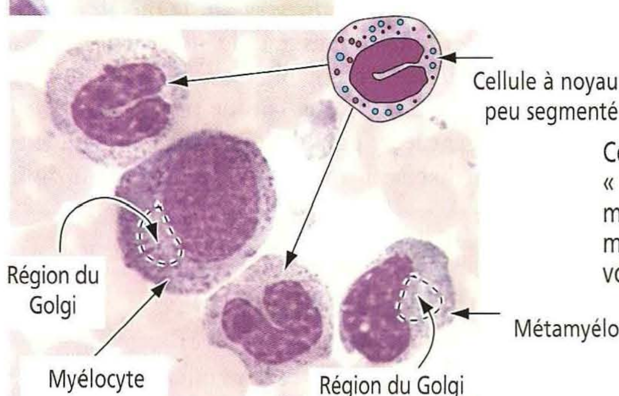
Cette cellule, mesurant 12 à 18 µm, possède un noyau rond ou ovalaire pouvant être légèrement encoché ; on n'observe pas de nucléoles. **Le cytoplasme basophile contient les granulations primaires produites au stade promyélocyte et quelques granulations spécifiques dont la synthèse est détectée à ce stade.** De ce fait, le cytoplasme du myélocyte commence à ressembler à celui du polynucléaire basophile, éosinophile ou neutrophile mature. **Le myélocyte est le dernier stade où des mitoses peuvent se produire.** Les myélocytes synthétisent un grand nombre de granulations spécifiques mais un nombre limité de granulations primaires (produites dans le promyélocyte) est réparti dans les cellules myélocytaires-filles.

Métamyélocyte

Région du Golgi

Cette cellule post-mitotique mesure 10 à 15 µm de diamètre. Le noyau excentré, en forme de haricot, contient à présent une chromatine moyennement condensée. Le cytoplasme ressemble beaucoup à celui de la forme mature. Les granulations spécifiques sont plus nombreuses que les granulations primaires.

Polynucléaire à noyau peu segmenté (*band cell*)



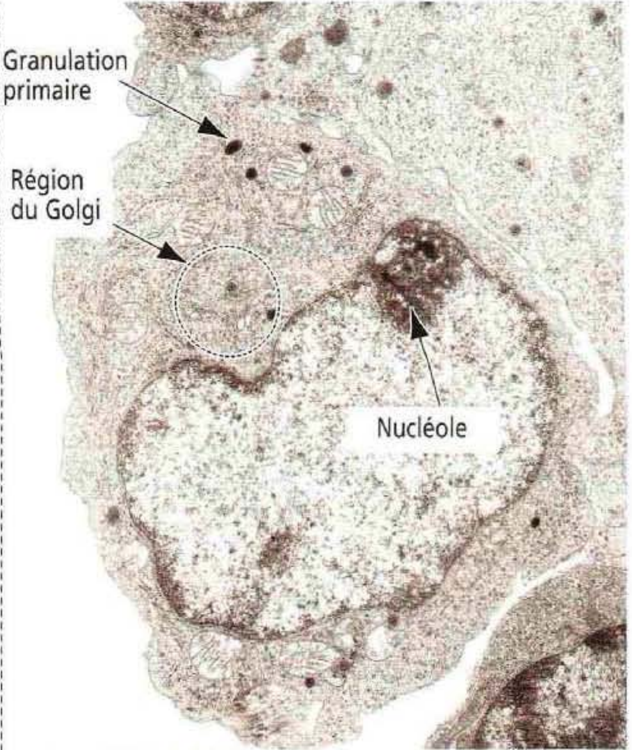
Cette cellule, de diamètre variant entre 9 et 15 µm, possède un noyau en forme de « U », aux extrémités arrondies. Son cytoplasme ressemble à celui de la forme mature. Sur la photo, on observe deux cellules à noyau peu segmenté ainsi qu'un myélocyte et un métamyélocyte neutrophiles. Dans ces deux dernières formes, on voit la région de l'appareil de Golgi.

précédant celui de **lymphocyte mature. Les lymphocytes B et T ne sont pas des cellules phagocytaires. Ils ont la même morphologie mais des fonctions différentes**, comme nous le verrons dans le Chapitre 10.

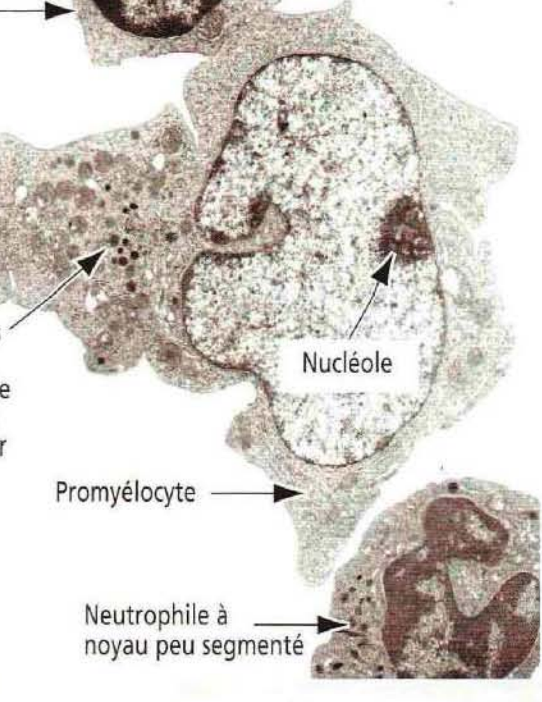
Figure 6-22

Différents types cellulaires de la lignée myéloïde

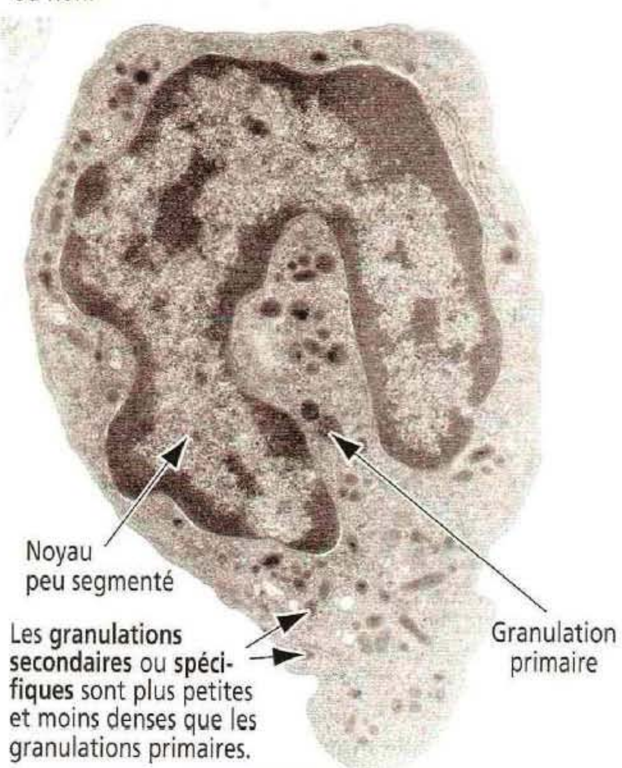
La granulopoïèse est le processus de différenciation des leucocytes contenant des **granulations cytoplasmiques**. Ces cellules, appelées **granulocytes** (*N.D.T.* : ou **polynucléaires**) incluent les neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles. Les promyélocytes contiennent des **granulations primaires**. Les **granulations secondaires** ou **spécifiques** apparaissent au stade suivant de myélocyte. Les **granulations primaires** contiennent des **hydrolases acides**, des **protéases** et des enzymes antimicrobiennes (**lysozyme** et **myéloperoxydase**). **La quantité de myéloperoxydase est augmentée dans les promyélocytes anormaux observés dans la leucémie aiguë promyélocytaire.**



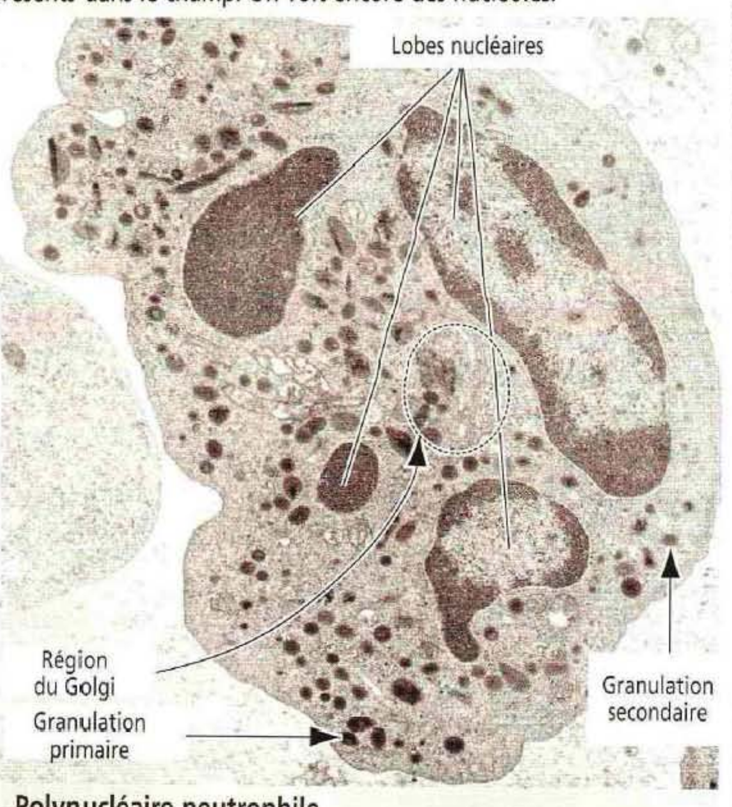
Promyélocyte jeune
Les **granulations primaires** (azurophiles pour les neutrophiles, éosinophiles ou basophiles) sont un signe distinctif des promyélocytes. On observe **plusieurs masses nucléolaires** dans le noyau excentré ou non.



Promyélocyte
Au fur et à mesure de la maturation du promyélocyte, les **granulations primaires** deviennent plus nombreuses. Les promyélocytes ont un diamètre de 15 à 20 µm, contrastant avec celui, plus petit, du **polynucléaire à noyau peu segmenté** (9-15 µm) et de l'érythroblaste polychromatophile (12-15 µm) présents dans le champ. On voit encore des nucléoles.

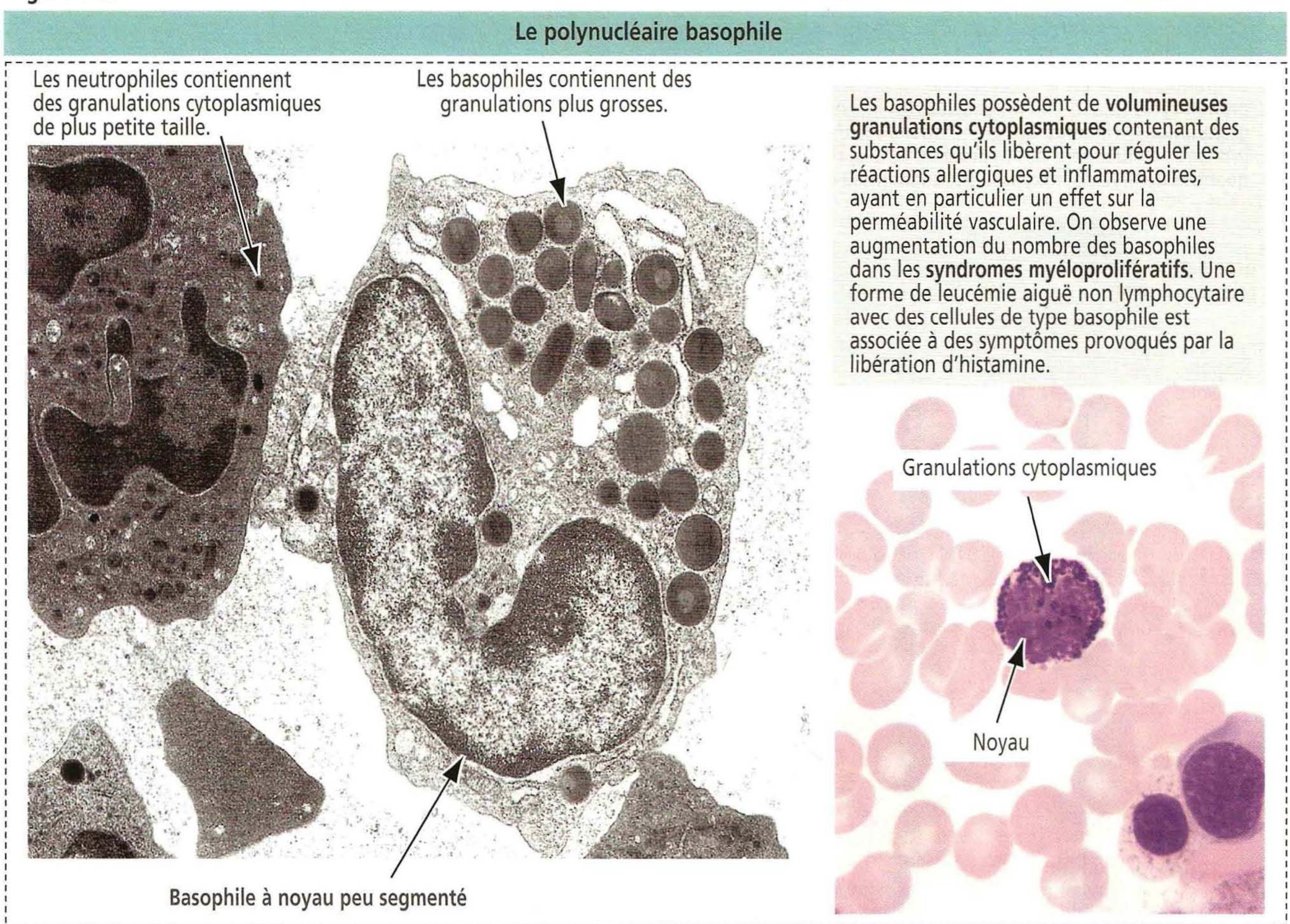


Polynucléaire à noyau peu segmenté
On observe à la fois des **granulations primaires** et des **granulations secondaires** ou **spécifiques** dans le cytoplasme de ce **neutrophile à noyau peu segmenté**.



Polynucléaire neutrophile
On observe des granulations primaires et secondaires dans le cytoplasme de cette cellule possédant un **noyau plurilobé**.

Figure 6-23



Les **lymphoblastes** (8-12 µm de diamètre) sont les précurseurs des lymphocytes. Un lymphoblaste possède un noyau à chromatine non condensée avec un volumineux nucléole. Son cytoplasme contient de nombreux polyribosomes et quelques citernes de réticulum endoplasmique.

Les **lymphocytes** (de 10 µm de diamètre ou un peu moins) contiennent un noyau condensé arrondi ou légèrement encoché. On ne voit pas de nucléole. Le cytoplasme est faiblement basophile et dépourvu de granulations.

Monocytes

Les monocytes dérivent du **progéniteur granulocyte-macrophage** (CFU-GM). Comme nous l'avons vu précédemment, ce progéniteur donne naissance à la fois à la lignée neutrophile et à la lignée macrophagique. Sous l'influence d'un facteur stimulant la croissance des colonies (CSF) spécifique, chaque progéniteur cellulaire établit sa propre hiérarchie : le CSF granulocytaire (G-CSF) entraîne le précurseur granulocytaire vers la **voie myéloblastique** ; le CSF granulocyte-macrophage (GM-CSF) conduit le précurseur monocytaire vers la **voie du monoblaste**, aboutissant à la production des monocytes périphériques circulants et des macrophages tissulaires. Les récepteurs du M-CSF (facteur stimulant la formation de colonies de macrophages) sont spécifiques de la lignée monocytaire (voir Régulation de la différenciation de l'ostéoclaste dans le Chapitre 5).

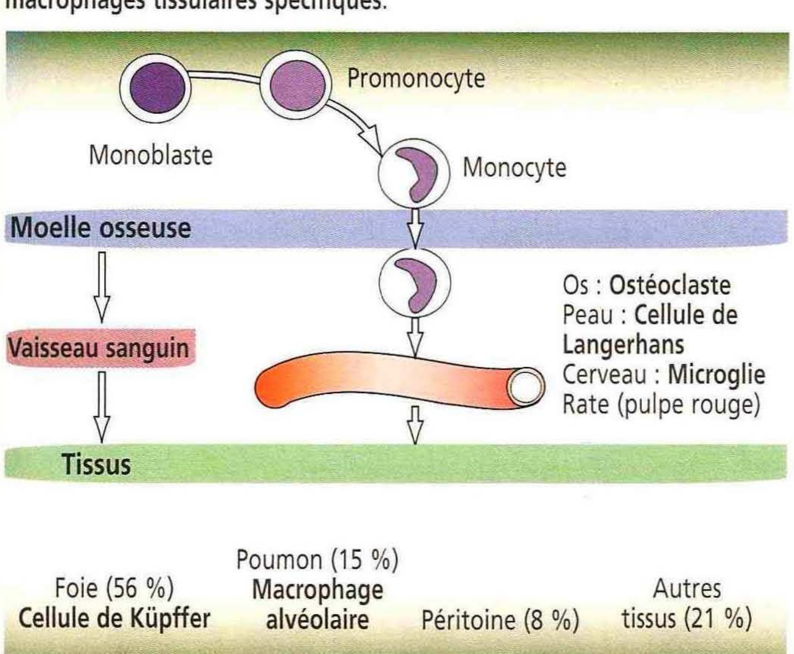
Les **monoblastes** (de 14 µm de diamètre) ont une morphologie identique à celle des myéloblastes. Le monoblaste est présent dans la moelle et est difficile à identifier avec certitude. Son cytoplasme est basophile et son noyau volumineux possède contient un ou plusieurs nucléoles. La cellule suivante de la série est le **promonocyte**.

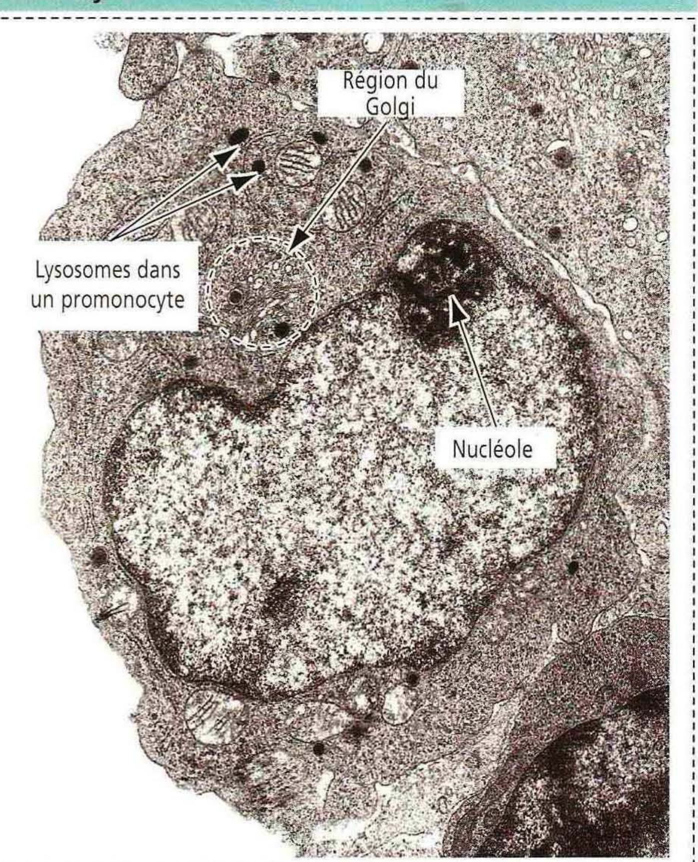
Les **promonocytes** (11-13 µm de diamètre) contiennent un gros noyau légèrement encoché, à chromatine non condensée. On peut voir un nucléole. Le cytoplasme, basophile à cause des polyribosomes, contient des granulations primaires (lysosomes renfermant de la **peroxydase**, de l'**arylsulfatase** et de la **phosphatase acide**). Les granulations

Figure 6-24

Origine et destinée des monocytes

Les monocytes se reconnaissent à leur **noyau encoché**. Le cytoplasme contient des **lysosomes** dont le nombre augmente au cours de la **transformation du monocyte en macrophage. Les monocytes sont les plus volumineuses cellules du sang périphérique**. Ils circulent pendant environ 14 heures puis migrent dans les tissus où ils se différencient en **macrophages tissulaires spécifiques**.





primaires sont plus petites et moins nombreuses que dans les promyélocytes. **Les monoblastes et les promonocytes sont des cellules mitotiquement actives.**

Les **monocytes** (12-20 µm de diamètre) de la moelle osseuse et du sang ont un volumineux noyau encoché situé au centre du cytoplasme (Figure 6-24). De façon typique, on trouve des granulations (**lysosomes primaires**) et de petites vacuoles. Les lysosomes sont dépourvus de peroxydase mais contiennent d'autres protéases et hydrolases. Les monocytes **se déplacent** en réponse à des signaux chimiotactiques et adhèrent à une surface.

Les **macrophages** (15-80 µm de diamètre) constituent une population de monocytes sanguins ayant émigré pour se différencier dans les tissus (poumon, rate, foie, ganglions lymphatiques, péritoine, tube digestif et os [ostéoclastes]) en réponse à des conditions locales.

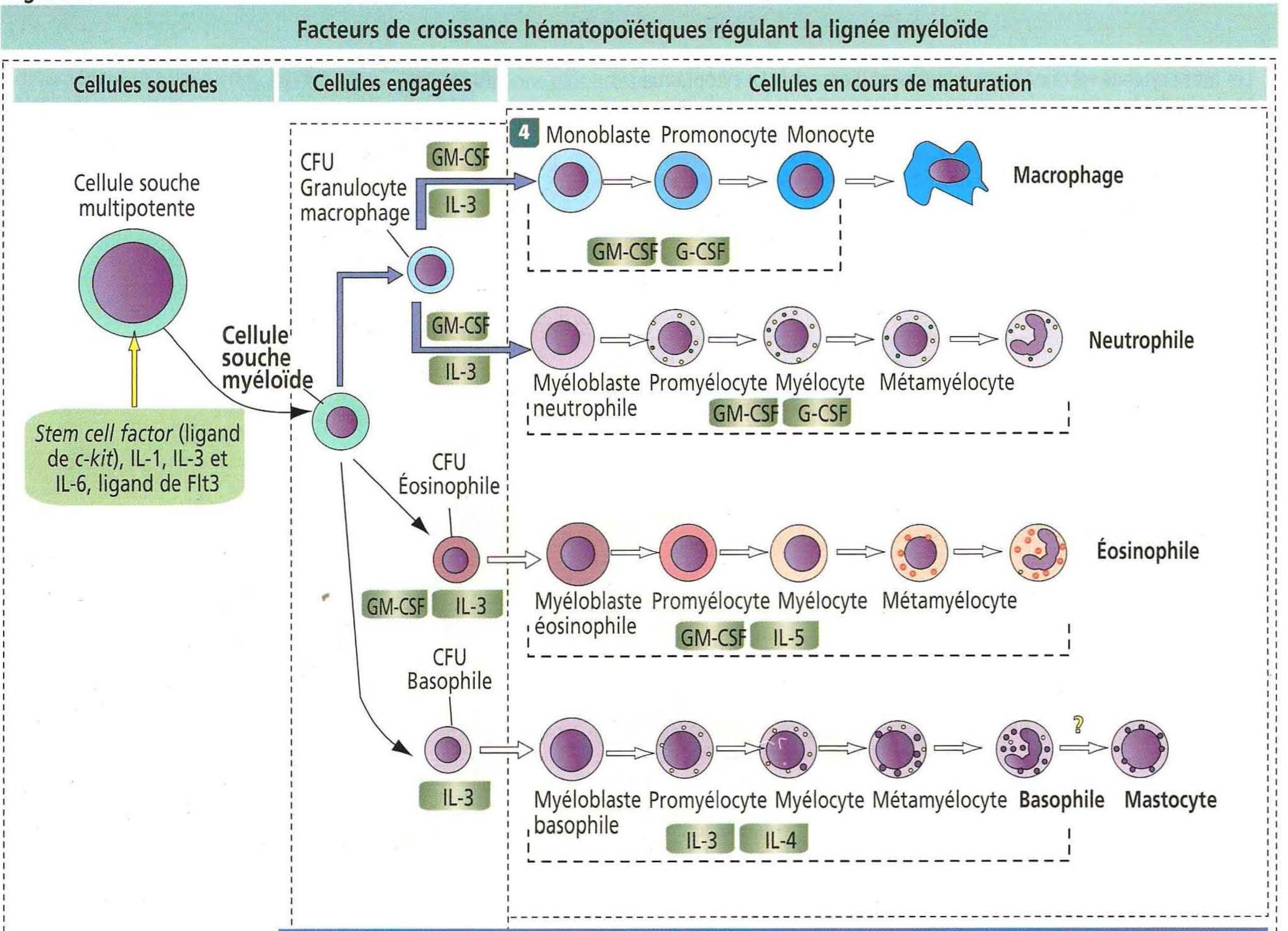
Les caractéristiques structurales et fonctionnelles des macrophages tissulaires ont été étudiées dans le Chapitre 4. Dans le Chapitre 11, nous parlerons de la réactivité antigénique des cellules de Langerhans de l'épiderme qui dérivent du monocyte. Dans le Chapitre 17, nous détaillerons le rôle important des cellules de Küpffer dans la fonction hépatique, et dans le Chapitre 10, nous reviendrons sur les propriétés phagocytaires des macrophages dans la rate.

Application clinique : facteurs stimulant la formation de colonies et interleukines

Nous avons déjà abordé le rôle du G-CSF et du GM-CSF dans le développement des monocytes. Le G-CSF est une glycoprotéine produite par les monocytes, les macrophages, les fibroblastes, les cellules de soutien et les cellules endothéliales de différents sites de l'organisme. La forme synthétique de G-CSF (appelée filgrastim ou lénograstim) provoque une augmentation dose-dépendante des neutrophiles dans le sang. Le G-CSF est utilisé dans le traitement des **neutropénies** (Gr. *penia*, pauvreté ; faible quantité de neutrophiles dans le sang circulant) après une chimiothérapie anti-cancéreuse, après une greffe de moelle osseuse, pour faciliter l'augmentation du nombre de neutrophiles et dans le traitement des neutropénies chroniques.

Le GM-CSF est également une glycoprotéine synthétisée par plusieurs types de cellules qui stimule la formation des neutrophiles, des monocytes et des éosinophiles

Figure 6-25



Les cellules de soutien, des facteurs de croissance et des interleukines (**IL-3**, **IL-4**, **IL-5** et **IL-6**) régulent la prolifération et la différenciation des progéniteurs myéloïdes. Le ***stem cell factor*** (SCF, encore appelé ligand de *c-kit*) et le ligand de **Flt3** (*fms-like tyrosine kinase 3*) contrôlent la cellule souche multipotente. Le facteur stimulant la formation de colonies de granulocytes-macrophages (**GM-CSF**) et le facteur stimulant la formation de colonies de granulocytes (**G-CSF**) régulent la prolifération et la différenciation des monocytes et des neutrophiles dérivant du CFU-GM. IL-5 est une cytokine sélectivement active sur les progéniteurs dérivant de CFU-Eo. Des facteurs de croissance protéiques recombinants ont été synthétisés et utilisés pour stimuler l'hématopoïèse en cas de déplétion en cellules souches.

(Figure 6-25). Toutefois, le GM-CSF est moins efficace que le G-CSF pour augmenter le taux de neutrophiles en cas de neutropénie. Comme pour le G-CSF, il existe une forme synthétique de GM-CSF (sargramostim ou molgramostim) pour traiter les neutropénies.

Les interleukines ont un rôle dans la formation et la fonction des lymphocytes B et T, comme nous le verrons dans le Chapitre 10. L'IL-3 stimule la prolifération cellulaire dans les premiers stades de l'hématopoïèse et agit avec d'autres facteurs, incluant le G-CSF et le GM-CSF (voir Figure 6-25). L'IL-5 agit sur la lignée éosinophile et l'IL-4 sur la lignée basophile.

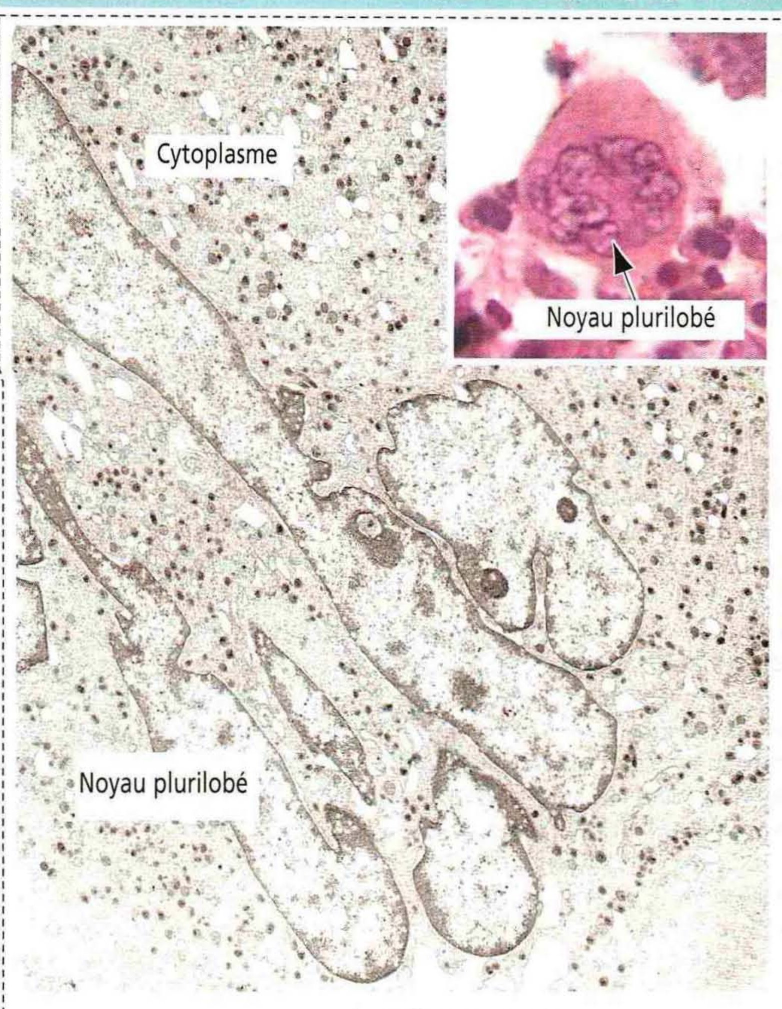
Plaquettes et mégacaryocytes

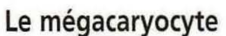
Le précurseur cellulaire de la plaquette (également appelée **thrombocyte** ; Gr. *thrombos*, caillot) est le **mégacaryoblaste**, une cellule dérivant du **CFU mégacaryocytaire** (CFU-Meg, voir Figure 6-16).

Le mégacaryoblaste (15-50 µm de diamètre) possède un noyau réniforme unique et plusieurs nucléoles. Le mégacaryoblaste grossit pour donner naissance au **promégacaryocyte** (20-80 µm de diamètre), à noyau de forme irrégulière et à cytoplasme riche en

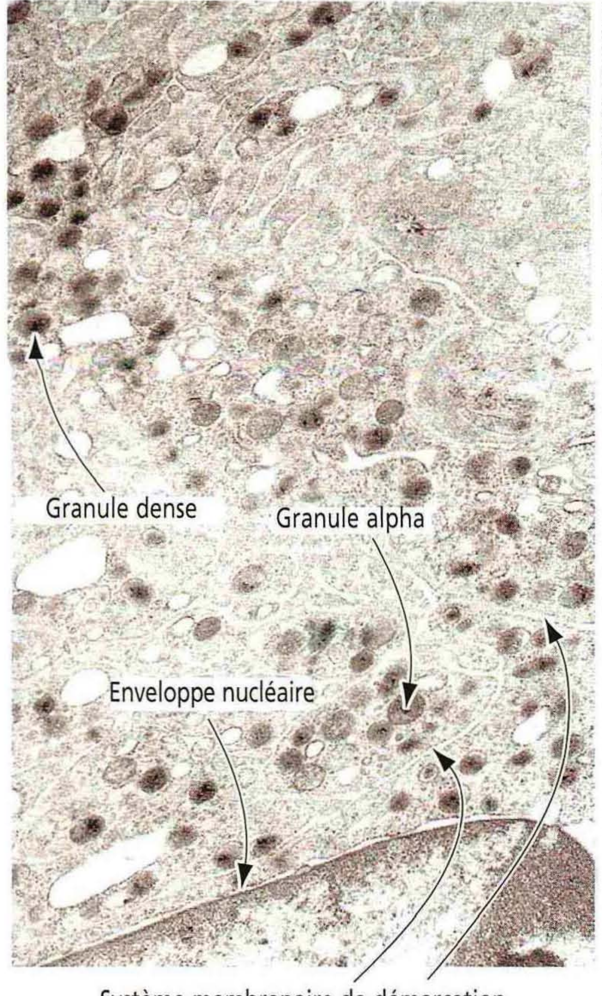
Figure 6-26

Le mégacaryocyte et l'origine des plaquettes





Le mégacaryocyte



Système membranaire de démarcation

Le développement et la maturation d'un mégacaryocyte se caractérisent par la séquence suivante :

1. Une **série de divisions mitotiques** (3 à 6) **sans division cellulaire**, selon un processus appelé **endoreduplication**. Au total, on observe un noyau plurilobé, fortement tassé.
2. Une **maturation cytoplasmique**, caractérisée par une augmentation du nombre des **granules denses**, des **granules alpha** et par la formation d'un réseau de canaux et de tubules membranaires appelé **système membranaire de démarcation**.
3. La **fragmentation des plaquettes** dans les sinusoïdes de la moelle osseuse.

Au cours de la maturation cytoplasmique d'un mégacaryocyte, la membrane cellulaire s'invagine pour former des canaux séparant des îlots de cytoplasme de 3 à 4 µm de diamètre.
Ces canaux de démarcation plaquettaire fusionnent ensuite pour former les **proplaquettes**. De façon typique, les mégacaryocytes restent situés près des sinusoïdes médullaires et étendent leurs expansions proplaquettaires entre les cellules endothéliales dans les sinusoïdes où ils se fragmentent.

granulations azurophiles. Le promégacaryocyte donne naissance au mégacaryocyte mature.

Le **mégacaryocyte** (35-160 µm de diamètre ; Figure 6-26) contient un **noyau irrégulièrement segmenté à la suite d'un processus de division nucléaire endomitotique au cours duquel les divisions nucléaires s'effectuent sans division cellulaire (noyau polyploïde)**. On ne voit pas de nucléoles.

Le mégacaryocyte peut être confondu avec un ostéoclaste, une autre volumineuse cellule, observée au niveau de l'os, mais en réalité **plurinucléée et non plurilobée**. Comme nous l'avons vu, le cytoplasme possède un **réseau de zones de démarcation** formé par l'invagination de la membrane plasmique du mégacaryocyte. La coalescence de ces membranes de démarcation forme la membrane plasmique des proplaquettes qui se fragmentent en plaquettes.

Nous avons déjà vu que les plaquettes ont des fonctions importantes dans le maintien de l'intégrité des vaisseaux sanguins (voir Figure 6-12). Il faut se rappeler que l'activation des plaquettes au cours du phénomène de l'hémostase comprend successivement :

1. L'adhésion des plaquettes à la matrice sous-endothéliale.
2. L'agrégation des plaquettes par leur liaison au fibrinogène.
3. La sécrétion, par les plaquettes, de substances présentes dans les granulations, pour recruter des plaquettes supplémentaires.
4. L'activité procoagulante des plaquettes impliquant la thrombine.

Application clinique : thrombopoïétine

La thrombopoïétine, produite par le **foie**, possède une structure analogue à celle de l'érythropoïétine et stimule la transformation des mégacaryocytes en plaquettes, à partir du CFU mégacaryocytaire. Les déficits en thrombopoïétine provoquent une thrombopénie. Un excès de thrombopoïétine provoque une thrombocytose.

Les plaquettes fixent et dégradent la thrombopoïétine selon un processus qui autorégule la production de plaquettes.

Application clinique : *stem cell factor* (également appelé ligand de *c-kit*)

Le *stem cell factor* est un ligand protéique produit par les tissus fœtaux et les cellules de soutien de la moelle osseuse, qui se fixe sur son **récepteur à activité tyrosine-kinase** (voir Figure 6-25).

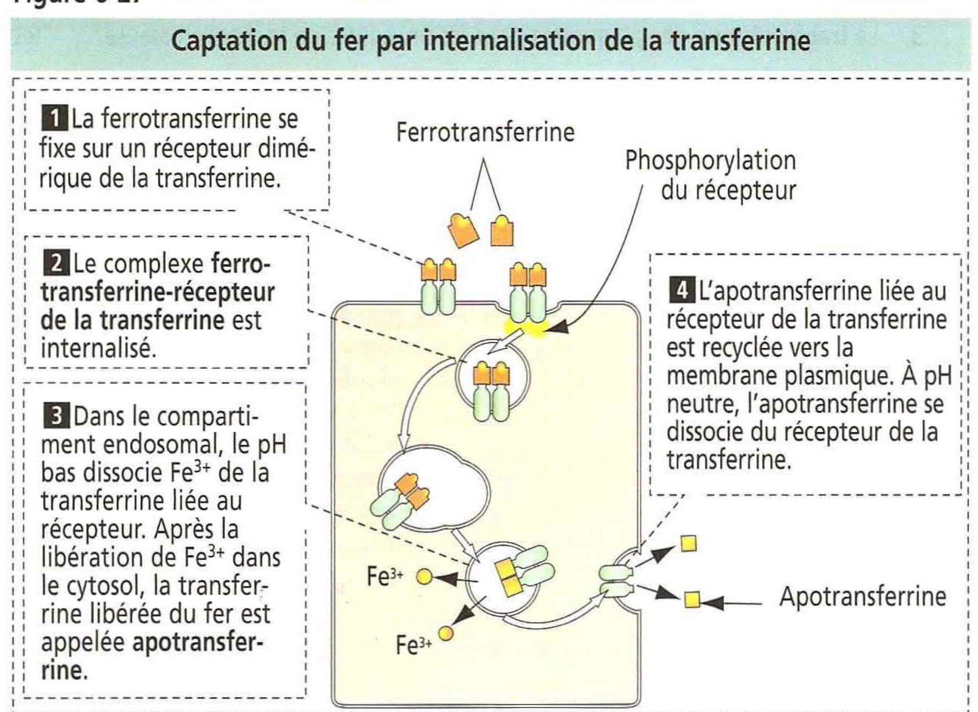
Le *stem cell factor* rend les cellules souches sensibles aux autres cytokines et aux facteurs stimulant la formation de colonies (CSFs ; voir Figure 6-25). Il n'induit pas la formation de colonies cellulaires par lui-même. Le récepteur du *stem cell factor* est exprimé par le **proto-oncogène *c-kit***. Une mutation des gènes codant pour les composants du complexe récepteur du *stem cell factor*-ligand provoque une **anémie** et perturbe le **développement des mélanocytes de la peau**, ainsi que la **survie et la prolifération des cellules germinales primordiales de l'ovaire et du testicule lors de leur développement** (voir Chapitre 21). Le *stem cell factor* pourrait être utilisé dans le traitement de troubles héréditaires ou acquis de l'hématopoïèse ainsi que dans la greffe de moelle osseuse.

Dans le Chapitre 4, nous avons vu que les **mastocytes** dérivent d'un précurseur médullaire. Le stockage et la libération des granulations contenant de l'histamine et de l'héparine par les mastocytes sont perturbés chez les mutants dépourvus de *stem cell factor*.

Application clinique : transferrine et métabolites du fer

En plus de l'érythropoïétine, la formation des GRs dépend fortement du **métabolisme du fer** et de vitamines hydrosolubles, l'**acide folique** (folacine) et la **vitamine B_{12}** (cobalamine).

Figure 6-27



Pathologie des globules rouges : anémies

L'**anémie** est une diminution de la masse de globules rouges circulants. On la détecte par une analyse de sang périphérique (taux d'hémoglobine bas, diminution du nombre de globules rouges, hématocrite diminué). L'anémie aboutit à la perte de la capacité de transport de l'oxygène qui est compensée par une diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, une augmentation du débit cardiaque et une tendance à augmenter la production de globules rouges. La cause la plus fréquente d'anémie est la **carence en fer** (faible absorption, saignement chronique ou augmentation des besoins lors de la grossesse et de la lactation).

La carence en **vitamine B_{12}** et en **acide folique** provoque une anémie mégaloblastique. Cette forme d'anémie est associée au développement de précurseurs des globules rouges anormalement gros (**mégaloblastes**) qui donnent naissance à des globules rouges volumineux (**macrocytes**). Normalement, la vitamine B_{12} est absorbée dans l'intestin grêle après s'être liée au **facteur intrinsèque**, une glycoprotéine sécrétée par les **cellules pariétales de l'estomac**. L'absence de production de **facteur intrinsèque** (dans la gastrite atrophique auto-immune ou après gastrectomie) provoque une **anémie pernicieuse**.

Le fer est impliqué dans le transport de l'oxygène et du dioxyde de carbone. Plusieurs protéines de liaison stockent et transportent le fer, comme par exemple l'**hémoglobine** dans les GRs et la **myoglobine** dans le tissu musculaire. Le fer est couplé à l'**hème** (une molécule synthétisée dans la moelle osseuse, avec un ion ferreux, Fe^{2+}, fixé sur un anneau tétrapyrrolique) et à l'**hématine** (avec un ion ferrique, Fe^{3+}, fixé à une protéine).

La **transferrine**, une protéine sérique produite dans le foie, et la **lactoferrine**, une protéine présente dans le lait maternel, sont des protéines non héminiques impliquées dans le **transport du fer** (Figure 6-27). La transferrine complexée avec deux ions Fe^{3+} est appelée **ferrotransferrine**. La transferrine dépourvue de fer est appelée **apotransferrine**.

La transferrine contenant du fer se fixe sur un récepteur spécifique de la surface cellulaire qui permet l'internalisation du complexe transferrine-récepteur. Le récepteur de la transferrine est un dimère transmembranaire dont chaque sous-unité est liée à une molécule de transferrine. L'internalisation du complexe transferrine-récepteur dépend de la phosphorylation du récepteur déclenchée par la Ca^{2+}-calmoduline et le complexe de la protéine-kinase C.

À l'intérieur de la cellule, le fer est libéré dans le compartiment endosomal acide et le complexe **récepteur-apotransferrine** (libérée du fer) retourne vers la surface cellulaire où l'apotransferrine est relarguée pour être réutilisée dans le plasma.

La **ferritine**, une protéine essentielle synthétisée par le foie, est impliquée dans le **stockage du fer**. Une seule molécule de ferritine a la capacité de stocker jusqu'à 4500 ions fer. Lorsque la capacité de stockage de la ferritine est dépassée, le fer se dépose sous forme d'**hémosidérine**. La ferritine liée à de faibles quantités de fer est appelée **apoferritine**.

Les patients atteints d'**hémochromatose idiopathique** héréditaire se caractérisent par une absorption et des dépôts tissulaires de fer excessifs, nécessitant des saignées périodiques et l'administration de **chélateurs du fer** pour faciliter l'excrétion urinaire du fer complexé. Une **diminution du taux de fer** liée à des règles trop abondantes ou à un saignement digestif entraîne une diminution du contenu en fer de l'hémoglobine. Les GRs sont plus petits (**anémie microcytaire**) et peu pigmentés (**anémie hypochrome**).

L'**acide folique** régule le **métabolisme des folates** en augmentant la disponibilité des purines et du désoxythymidine monophosphate (dTMP) nécessaires à la synthèse de l'ADN.

La **vitamine B_{12}** (appelée **facteur extrinsèque**) se fixe au **facteur intrinsèque,** une protéine produite par les cellules pariétales des glandes gastriques. Le complexe vitamine B_{12} -facteur intrinsèque est absorbé au niveau de l'intestin grêle.

Une diminution du taux de vitamine B_{12}, essentiellement due à une production insuffisante de facteur intrinsèque ou d'acide chlorhydrique dans l'estomac, ou des deux, peut perturber le métabolisme des folates et leur absorption, diminuant de ce fait la synthèse d'ADN dans la moelle osseuse.

La carence en vitamine B_{12} est rare car le foie peut stocker jusqu'à 6 ans de réserve en vitamine B_{12}. En cas de carence, la maturation des progéniteurs érythroïdes est ralentie, donnant naissance à des GRs anormalement gros (**mégaloblastes**), avec une membrane cellulaire fragile, aboutissant à la destruction des GRs (**anémie mégaloblastique**).

7. MUSCLE

Le tissu musculaire est l'un des quatre tissus fondamentaux de l'organisme. Il existe trois types de muscle : le muscle **squelettique**, le muscle **cardiaque** et le muscle **lisse**. Chacun d'eux est constitué de cellules allongées, appelées **fibres musculaires** ou **myofibres**, spécialisées dans la contraction. Dans les trois types de muscle, l'énergie provenant de l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP) est transformée en énergie mécanique.

Muscle squelettique

Les cellules ou fibres musculaires forment un long syncytium plurinucléé regroupé en faisceaux entourés de gaines de tissu conjonctif et s'étendant à partir du site d'origine de leur insertion (Figure 7-1). L'**épimysium** correspond à une couche de tissu conjonctif dense engainant **le muscle dans son ensemble**. Le **périmysium** dérive de l'épimysium et entoure des **faisceaux** de cellules musculaires. L'**endomysium** est une couche délicate de fibres réticulaires et de matrice extracellulaire entourant **chaque cellule musculaire**.

Caractéristiques des cellules ou fibres musculaires squelettiques

Chez l'embryon, les cellules musculaires squelettiques se forment par fusion de myoblastes qui élaborent un **myotube** plurinucléé post-mitotique. Le myotube subit une maturation en une longue cellule musculaire dont le diamètre varie de 10 à 100 µm et dont la longueur peut atteindre plusieurs centimètres.

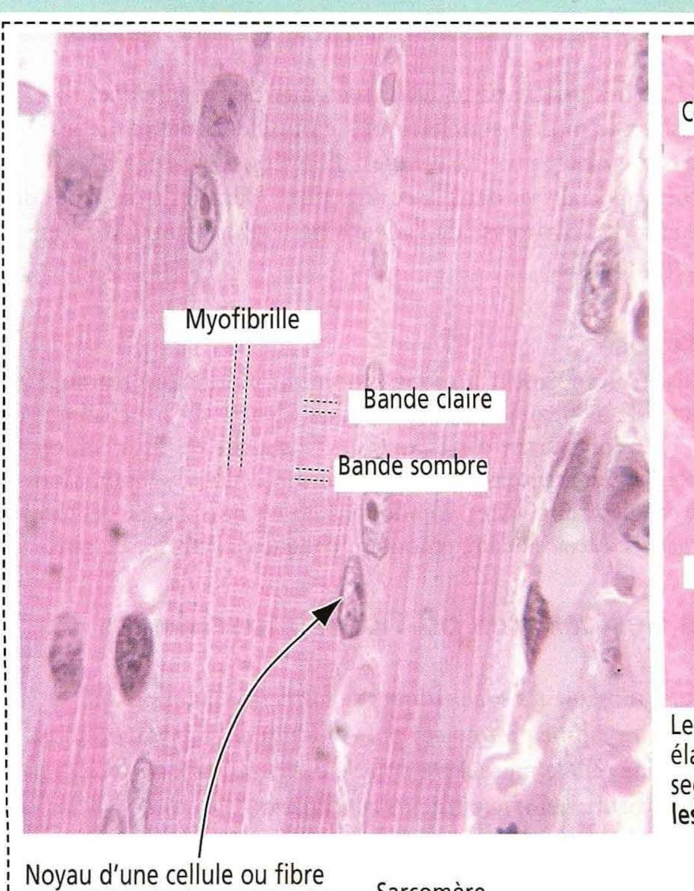
La membrane plasmique (appelée **sarcolemme**) de la cellule musculaire est entourée par une **lame basale** et des **cellules satellites** (Figure 7-2). Nous parlerons du rôle des cellules satellites dans la partie consacrée à la régénération musculaire. Le sarcolemme émet de longues expansions digitiformes — appelées **tubules transverses** ou **tubules T** — à l'intérieur du cytoplasme de la cellule — le **sarcoplasme**. Les tubules T sont en contact avec des sacs ou canaux membranaires, constituant le **réticulum sarcoplasmique.** Le réticulum sarcoplasmique contient de fortes concentrations de Ca^{2+}. Le point de contact entre le tubule T et la citerne de réticulum sarcoplasmique est appelé une **triade** car il est formé de **deux sacs latéraux de réticulum sarcoplasmique et d'un tubule T central.**

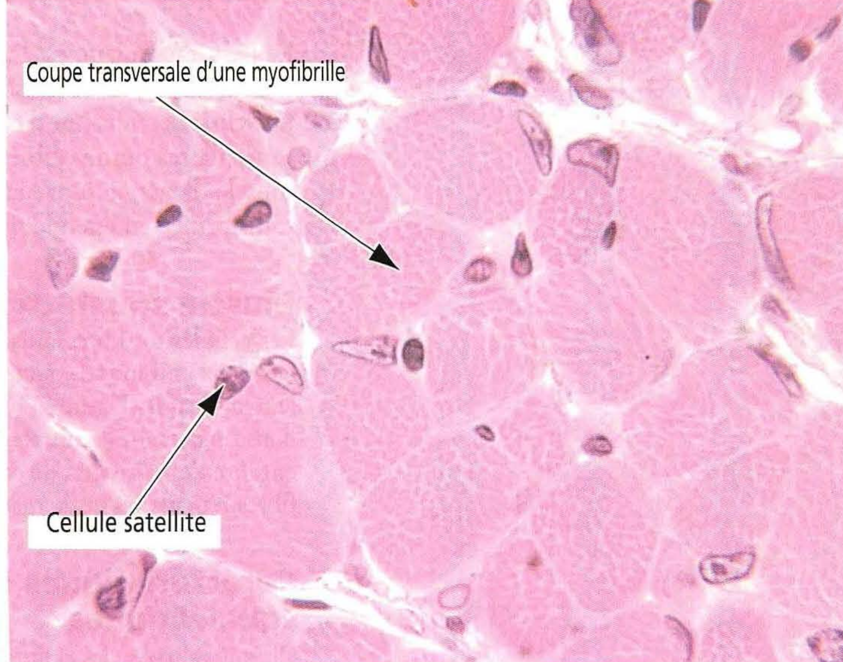
Figure 7-1

Organisation générale du muscle squelettique

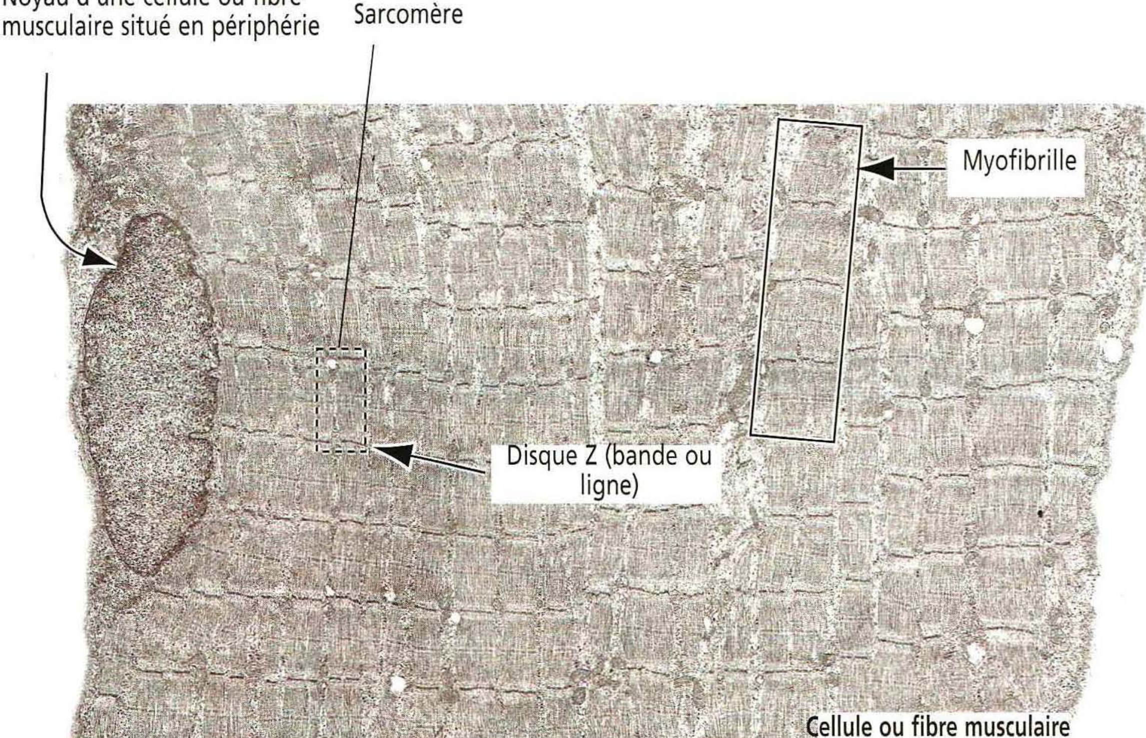
Figure 7-2

Muscle squelettique (strié)





Le cytoplasme d'une cellule ou fibre musculaire contient un arrangement élaboré et régulier de **myofibrilles**, dont chacune est organisée en courts segments d'index de réfraction différent alternés : **les bandes sombres A et les bandes claires I.**



Une myofibrille est composée de myofilaments.

Il existe deux classes principales de myofilaments : (1) les fins filaments d'**actine** ; (2) les épais filaments de **myosine**.

L'organisation du muscle strié (squelettique ou cardiaque) en bandes entrecroisées est due à l'arrangement ordonné des filaments d'actine et de myosine.

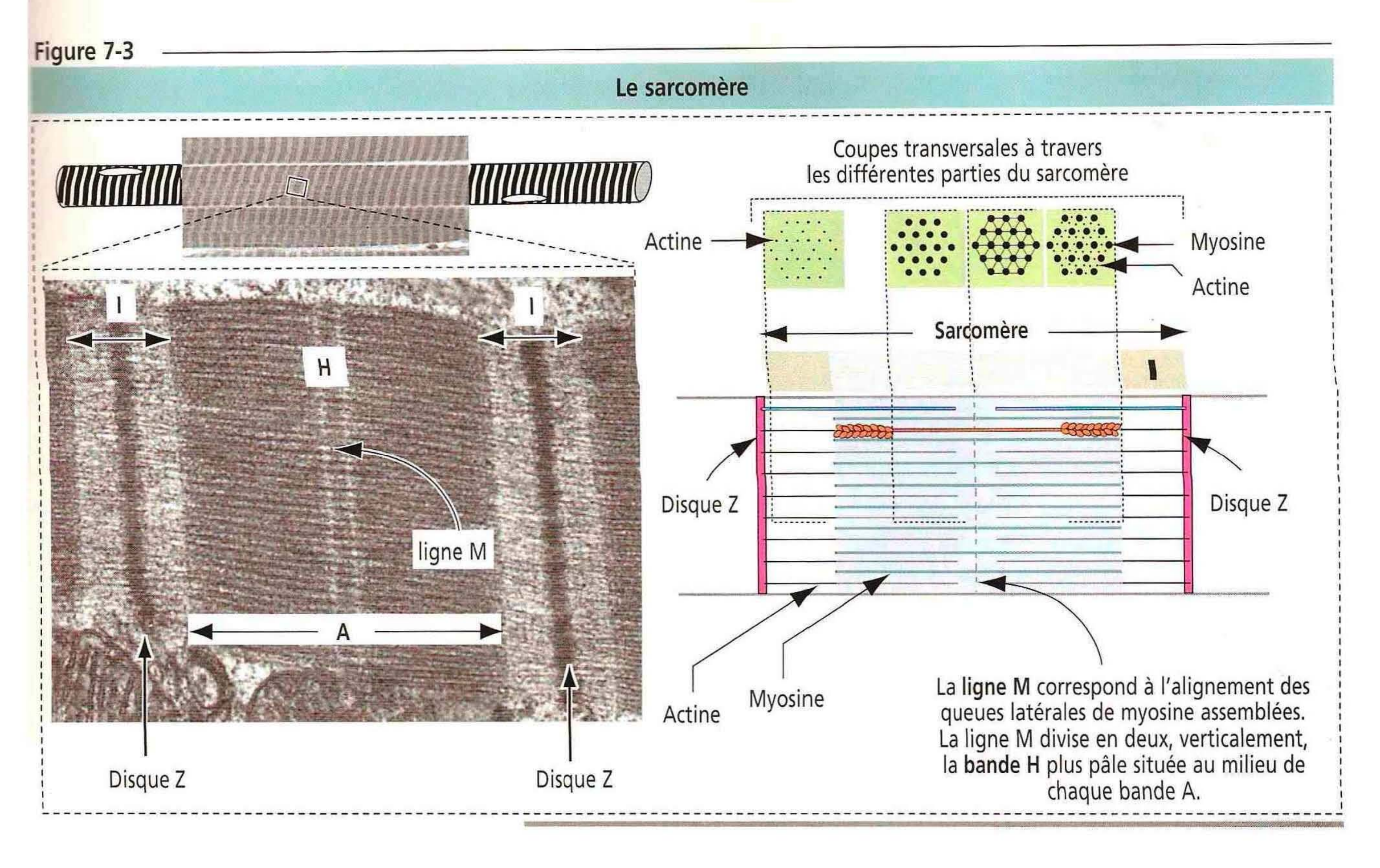
L'actine est le composant principal de la bande I, la myosine, celui de la bande A. Les bandes I et A forment un **sarcomère**, qui s'étend entre deux disques Z adjacents (encore appelés bandes ou lignes).

Les nombreux noyaux de la fibre musculaire sont situés à la **périphérie** de la cellule, juste sous le sarcolemme.

Les myofibrilles entourées de mitochondries occupent environ 80 % du sarcoplasme. Les myofibrilles sont constituées de deux types principaux de filaments formés par des protéines contractiles : les **filaments fins** contiennent de l'**actine** et les **filaments épais** sont composés de **myosine** (Figure 7-2).

Selon le type de muscle, les mitochondries se disposent soit parallèlement au grand axe des myofibrilles, soit sous forme d'enveloppe autour de la zone de filaments épais. Les filaments fins s'insèrent de chaque côté du disque Z (encore appelé **bande** ou **ligne**)

Figure 7-3



et s'étendent à partir du **disque** Z dans la **bande A**, où ils alternent avec des filaments épais.

La myofibrille est une répétition d'unités sarcomériques

Le **sarcomère** est l'unité contractile du muscle squelettique (Figure 7-3). Le sarcomère se répète sur toute la longueur des **myofibrilles** dans les cellules musculaires squelettiques et cardiaques.

Chaque sarcomère est constitué de filaments fins et épais dont la disposition est responsable de l'aspect en bandes observé en microscopie optique ou électronique (Figures 7-2 et 7-3).

Les filaments fins mesurent 7 nm de largeur et 1 µm de longueur, et forment la **bande I**. Outre de l'actine, les filaments fins contiennent de la **troponine**, de la **tropomyosine** (voir Figure 7-8) et de la **nébuline** (voir Figure 7-9).

Les filaments épais mesurent 15 nm de largeur et 1,5 µm de longueur, et forment la **bande A**. En plus de la myosine, les filaments épais contiennent de la **titine** (voir Figure 7-9).

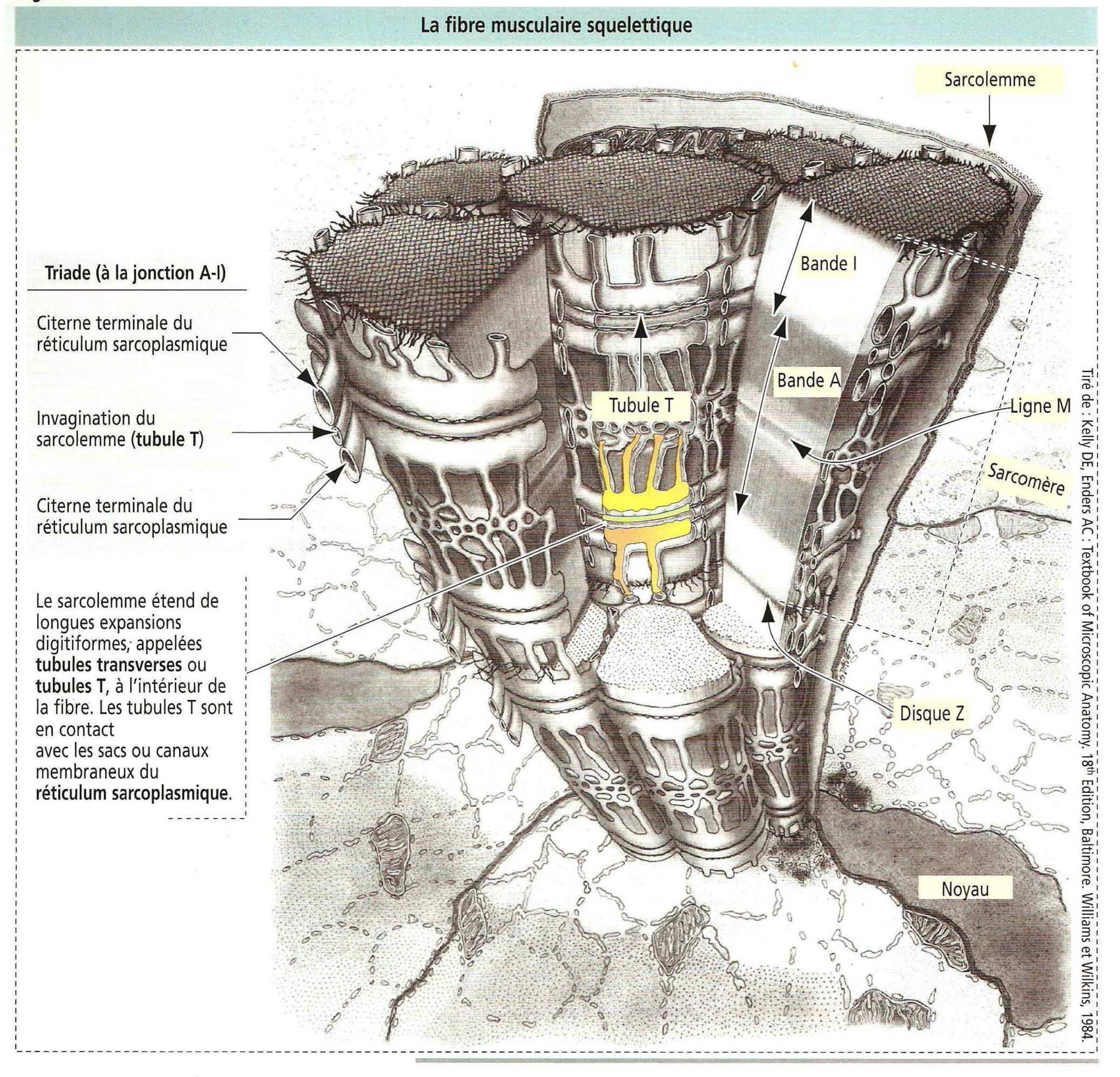
La bande A est divisée en deux par une région claire appelée **bande H** (Figure 7-4). Le principal composant de la bande H est une enzyme, la **créatine-kinase**, qui catalyse la formation d'ATP à partir de phosphocréatine et d'adénosine diphosphate (ADP) (voir Figure 7-11).

La **ligne** M divise en deux la bande H. Les striations de la ligne M correspondent à une série de ponts et de filaments reliant la zone dénudée des filaments épais. Les filaments fins s'insèrent de chaque côté du **disque** Z dont les constituants incluent de l'**α-actinine**.

Constituants des filaments fins et épais du sarcomère

L'**actine-F**, le filament fin du sarcomère, est à double brin et torsadé. L'actine-F se compose de monomères globulaires (**actine-G** ; voir Le cytosquelette dans le Chapitre 1, Épithélium). Les monomères d'actine-G se fixent les uns aux autres en tête à queue, donnant une polarité au filament, avec des extrémités plus (+) et moins (-). L'extrémité plus des filaments d'actine s'insère sur le disque Z.

Figure 7-4



La **tropomyosine** est constituée de deux polypeptides α-hélicoïdaux presque identiques enroulés l'un autour de l'autre. La tropomyosine chemine dans la gouttière formée par les brins d'actine-F. Chaque molécule de tropomyosine s'étend sur la longueur de **sept monomères d'actine** et se fixe au **complexe de la troponine** (voir Figure 7-7).

La **troponine** est un complexe de trois protéines : les **troponines I, C** et **T**. La **troponine T** attache le complexe à la tropomyosine. La **troponine I** inhibe la fixation de la myosine à l'actine. La **troponine C** fixe le Ca^{2+} et n'existe que dans le muscle strié.

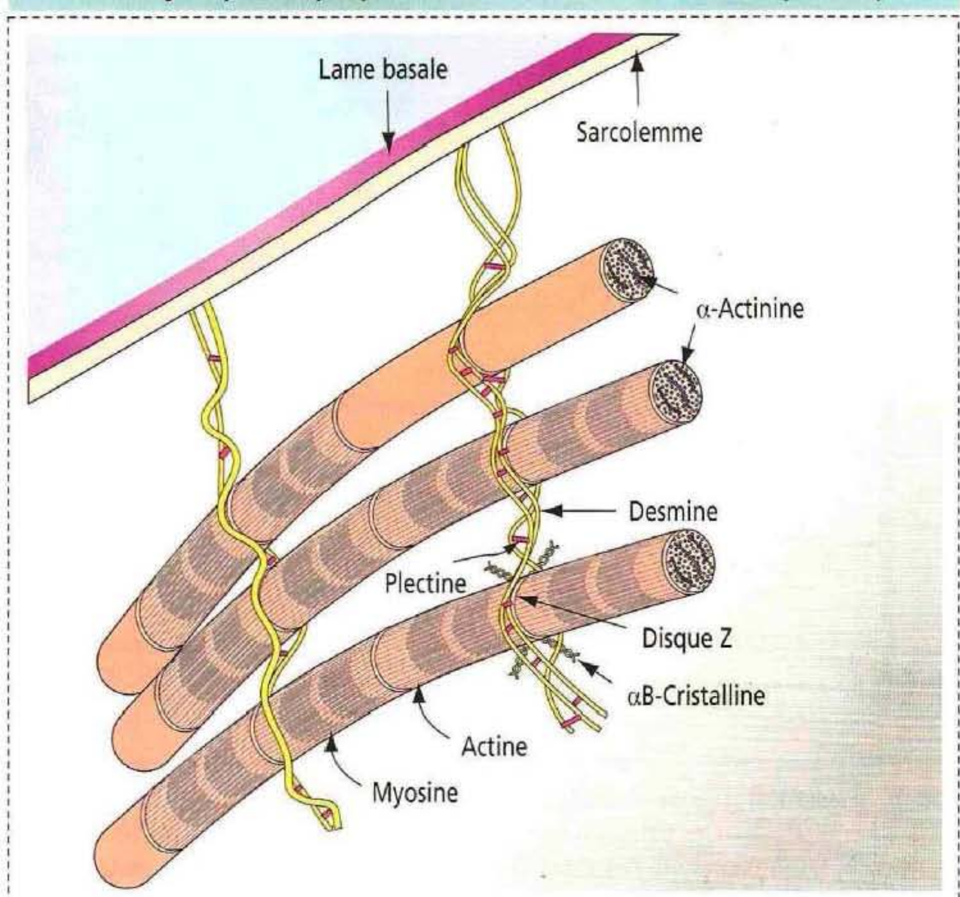
La **nébuline** (Figure 7-5) est associée aux filaments fins (actine) et s'insère dans le disque Z ; elle agit comme un gabarit déterminant la longueur des filaments d'actine.

Les **disques Z** sont le site d'insertion des filaments d'actine du sarcomère. L'un des composants du disque Z, l'**α-actinine**, amarre l'extrémité plus des filaments d'actine au disque Z.

La **desmine** est une protéine de 55 kDa formant des filaments intermédiaires (10 nm). Les filaments de desmine encerclent les disques Z des myofibrilles et sont reliés au disque Z et entre eux par des filaments de **plectine** (voir Figure 7-5). Les filaments de desmine s'étendent du disque Z d'une myofibrille jusqu'à la myofibrille voisine,

Figure 7-5

Réseau cytosquelettique protecteur d'une fibre musculaire squelettique



Il existe un réseau mécanique autour de chaque myofibrille, au niveau du disque Z, pour la protéger des pressions.

La **desmine**, un filament intermédiaire s'étendant d'une myofibrille à l'autre et amarrée au sarcolemme, encercle le disque Z de chaque sarcomère.

La **plectine** relie entre eux deux filaments de desmine adjacents.

L'**αB-cristalline**, une protéine de choc thermique associée à la desmine, protège ce filament intermédiaire de lésions dues à la pression.

formant un lacis de soutien. Les filaments de desmine s'étendent également vers le sarcolemme et l'enveloppe nucléaire.

La protéine de choc thermique **αB-cristalline** protège les filaments de desmine d'éventuelles lésions dues aux pressions. La desmine, la plectine et l'αB-cristalline constituent un réseau mécanique protecteur contre les pressions au niveau du disque Z. Des mutations de ces trois protéines provoquent la destruction des myofibrilles par des stress mécaniques répétés.

La **myosine**, composant principal du filament épais, exerce une activité adénosine-triphosphatase (ATPase : elle hydrolyse l'ATP) et se fixe à l'actine-F — le constituant essentiel du filament fin — de façon réversible.

La myosine est constituée de deux **chaînes lourdes** identiques et de deux paires de **chaînes légères** (Figure 7-6 ; voir aussi Le cytosquelette, Chapitre 1, Épithélium). À l'une de ses extrémités, chaque chaîne lourde forme une tête globulaire. Deux chaînes légères différentes sont fixées sur chaque tête : la **chaîne légère essentielle** et la **chaîne légère régulatrice.** La tête globulaire possède trois régions distinctes : (1) un site de fixation à l'actine ; (2) un site de liaison à l'ATP ; (3) un site de liaison à la chaîne légère.

La **titine** (Figure 7-8) est une protéine très volumineuse dont la masse moléculaire est de l'ordre de plusieurs millions. Chaque molécule s'associe aux filaments épais (myosine) et s'insère dans le disque Z, s'étendant jusqu'à l'extrémité dénudée des filaments de myosine, tout près de la ligne M. Du fait que les molécules de titine sont fortement élastiques et tendues lorsque le muscle est allongé, elles confèrent aux filaments de myosine des propriétés de détente élastique.

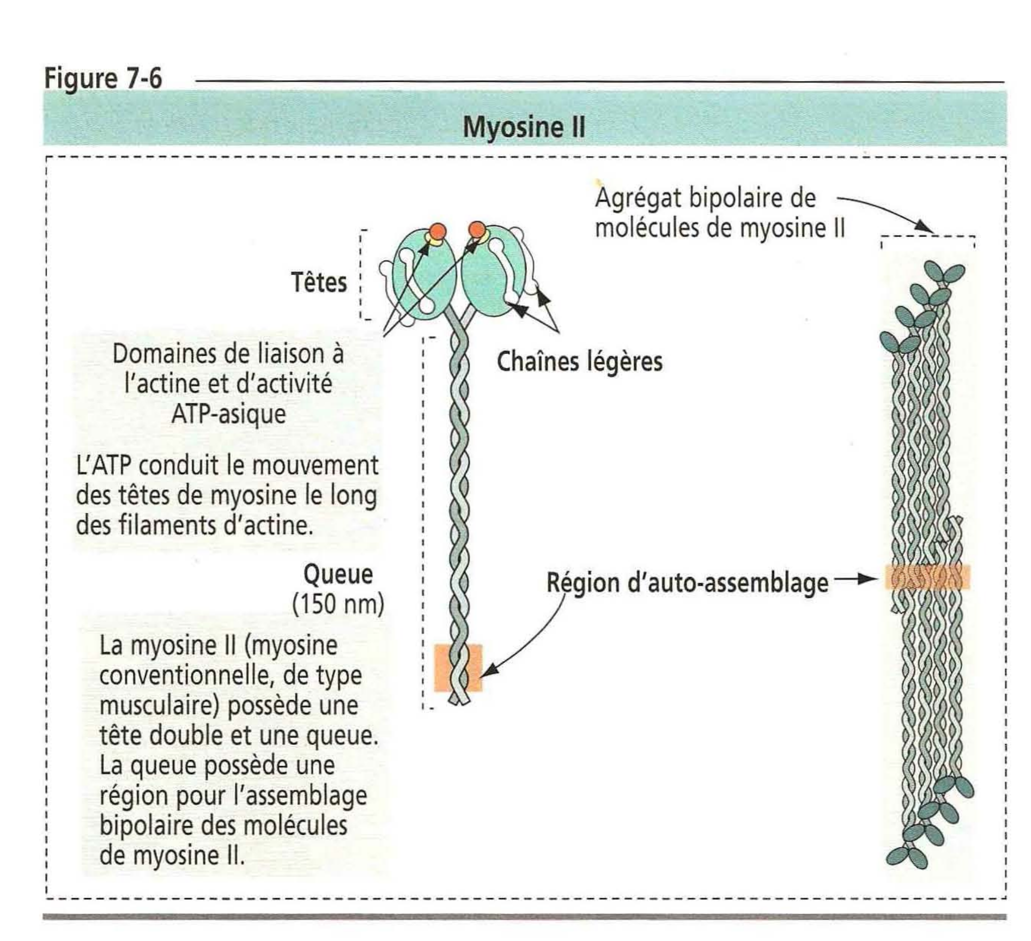


Figure 7-6

Myosine II

Mécanisme de la contraction musculaire : les filaments d'actine et de myosine glissent les uns sur les autres

Au cours de la contraction musculaire, le muscle se raccourcit d'environ un tiers de sa longueur d'origine. Les points importants concernant le raccourcissement musculaire sont résumés à la Figure 7-9 :

1. La **longueur** des filaments épais et des filaments fins **n'est pas modifiée** au cours de la contraction musculaire (la longueur de la bande A et la distance entre le disque Z et la zone H adjacente restent constantes).

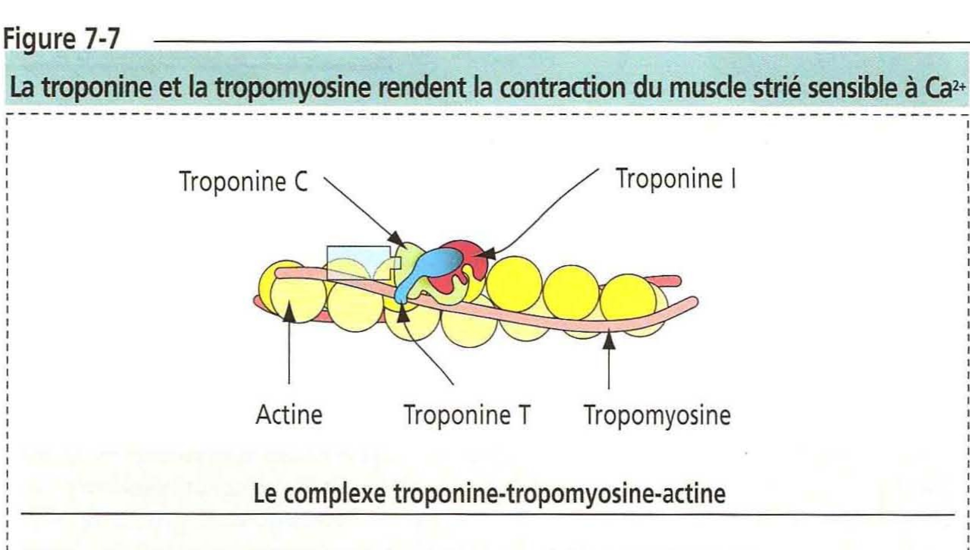


Figure 7-7

La troponine et la tropomyosine rendent la contraction du muscle strié sensible à Ca^{2+}

Le complexe troponine-tropomyosine-actine

La **tropomyosine** est constituée de deux polypeptides α-hélicoïdaux presque identiques enroulés l'un autour de l'autre. La tropomyosine chemine dans la gouttière formée par les brins d'actine-F. Chaque molécule de tropomyosine s'étend sur la longueur de sept monomères d'actine et est liée au complexe de la troponine.

La **troponine** est un complexe de trois protéines : les **troponines I**, **C** et **T**. La troponine T fixe le complexe à la tropomyosine. La troponine I inhibe la liaison de la myosine à l'actine. La troponine C fixe le Ca^{2+} et n'existe que dans le muscle strié.

Figure 7-8

Nébuline et titine dans le sarcomère

Chaque molécule de nébuline s'étend du disque Z sur toute la longueur d'un fin filament d'actine. Du fait de son association avec les filaments d'actine, la nébuline agit comme un gabarit pour la régulation de la longueur du filament fin.

Ligne M

Myosine

Actine

Disque Z

Chaque molécule de titine relie le disque Z à la ligne M. Un segment de titine est étroitement associé à la myosine et maintient les filaments épais en position centrale dans le sarcomère.

Au cours du relâchement, la titine génère une tension passive par une extension élastique lorsque le sarcomère est étendu.

Disque Z

2. La **longueur du sarcomère diminue** car les filaments épais et fins glissent les uns sur les autres (la taille de la zone H et de la bande I diminue).

3. La force de contraction est générée par le processus qui fait coulisser un type de filaments par rapport aux filaments de l'autre type voisins.

La jonction neuromusculaire

Un signal de dépolarisation est transmis à partir d'un nerf vers un muscle au niveau de la **jonction neuromusculaire** (voir Figure 7-11) pour déclencher la contraction.

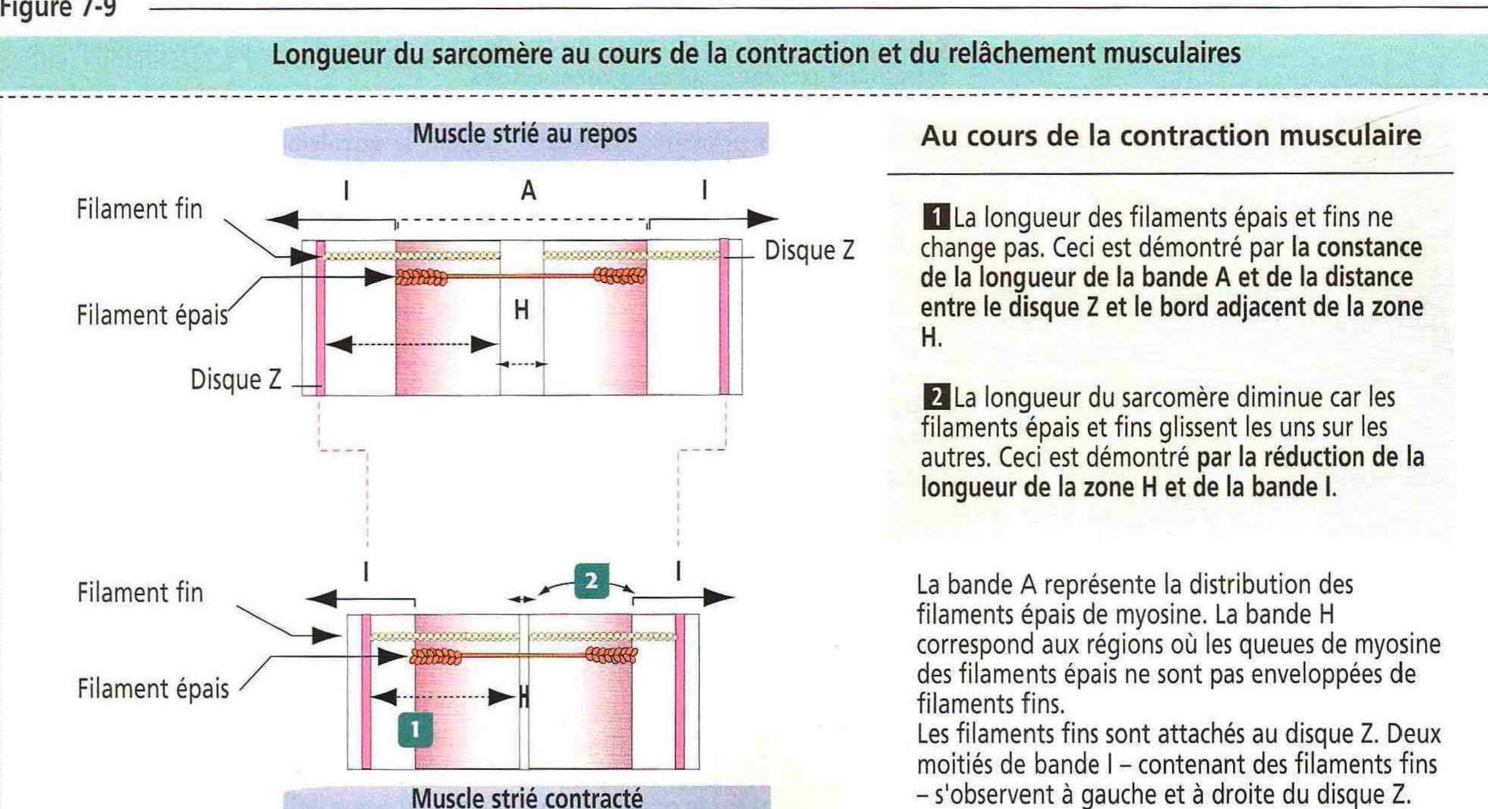
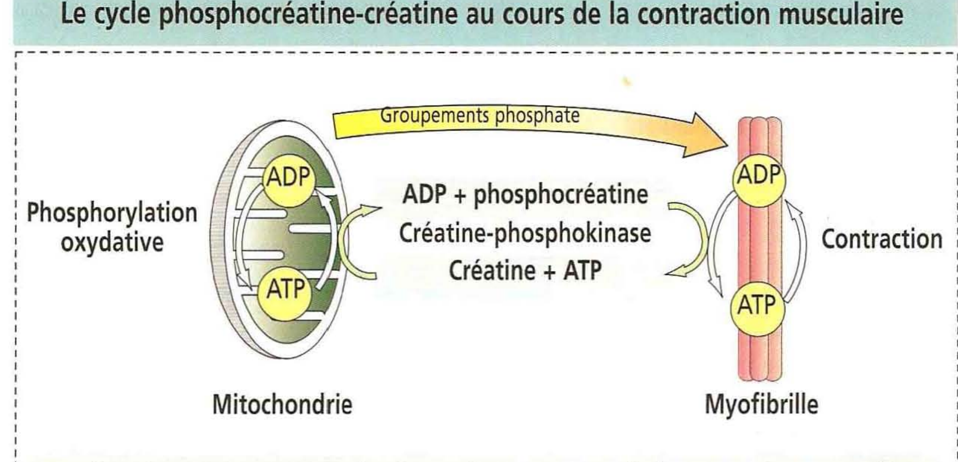


Figure 7-10

Le cycle phosphocréatine-créatine au cours de la contraction musculaire



La phosphocréatine remonte le niveau d'ATP au cours de la contraction musculaire

L'ATP est une source d'énergie chimique au cours de l'interaction de la myosine et de l'actine provoquant la contraction musculaire. Lorsque la concentration d'ATP diminue, l'**hydrolyse de la phosphocréatine** est une source d'énergie de réserve. La créatine-phosphokinase catalyse une réaction réversible générant de la **créatine** et de l'**ATP** à partir de l'hydrolyse de la phosphocréatine. La phosphocréatine néosynthétisée provient des mitochondries et transporte les groupements phosphate entre la mitochondrie et la myofibrille.

La jonction neuromusculaire est une structure spécialisée formée par l'association des terminaisons nerveuses et de leur muscle-cible. Une fois à l'intérieur du muscle squelettique, le nerf donne naissance à plusieurs centaines de branches, dont chacune innerve une fibre musculaire propre. L'axone « parent » et toutes les fibres qu'il innerve constituent une **unité motrice**. Les muscles nécessitant un contrôle précis n'ont que quelques fibres musculaires par unité motrice. Les très gros muscles contiennent plusieurs centaines de fibres par unité motrice.

Lorsque les axones myélinisés atteignent le périmysium, ils perdent leur gaine de myéline mais restent recouverts par les prolongements des cellules de Schwann. La terminaison axonique contient des mitochondries et des vésicules limitées par une membrane contenant de l'**acétylcholine** (neurotransmetteur, voir Figure 7-11). Le neurotransmetteur est libéré au niveau de zones denses de la face cytoplasmique de la membrane axonique, appelées **zones actives**.

Les terminaisons axoniques occupent une dépression de la fibre musculaire appelée **fente synaptique primaire**. Dans cette région, le sarcolemme présente d'épais **replis jonctionnels** (**fentes synaptiques secondaires**). Les récepteurs de l'acétylcholine sont situés sur les crêtes et à la base de ces replis (voir Figure 7-11).

La lame basale entourant la fibre musculaire s'étend dans la fente synaptique. La lame basale contient de l'**acétylcholinestérase**. La lame basale recouvrant la cellule de Schwann est en continuité avec celle de la fibre musculaire.

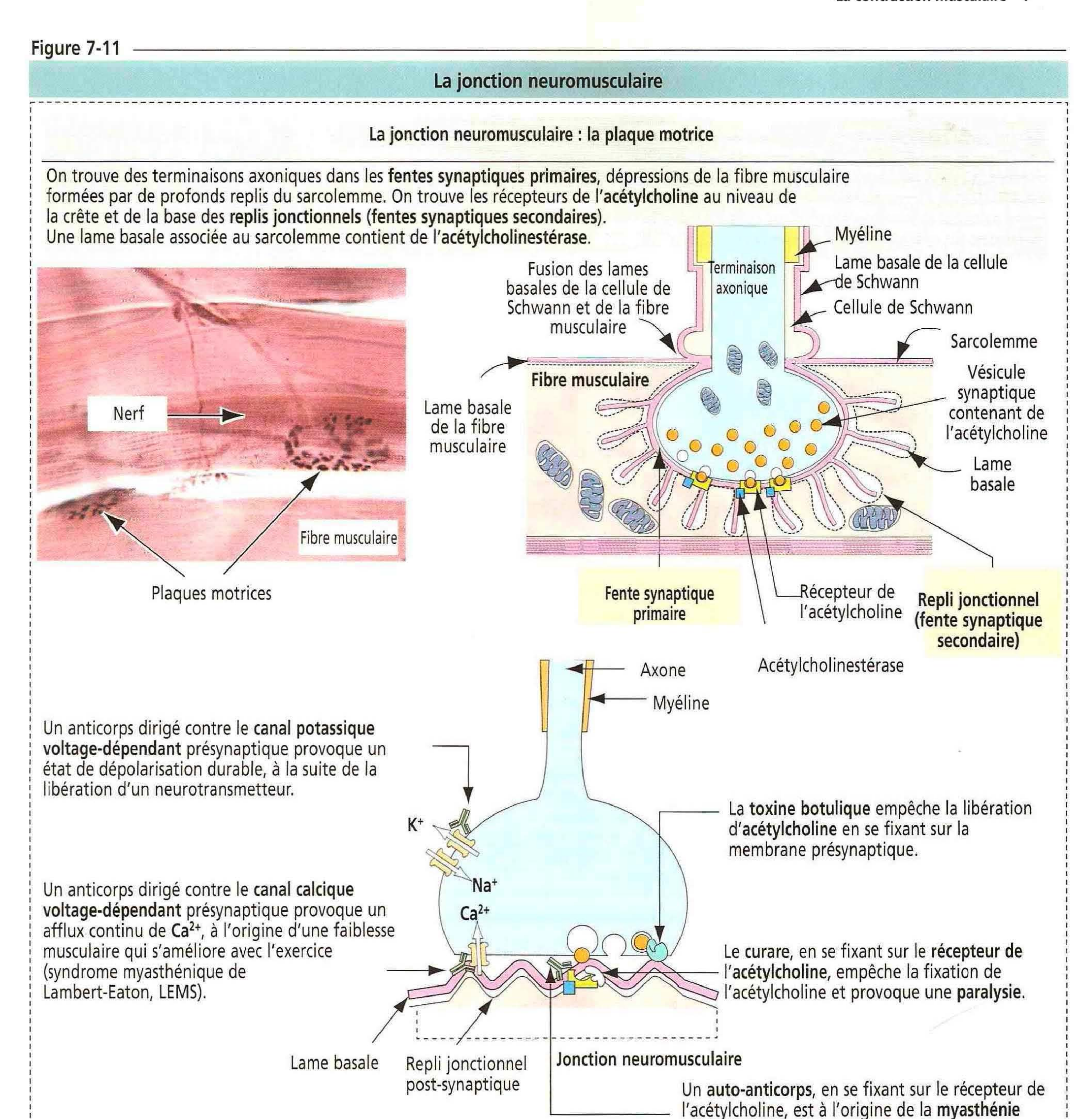
Application clinique : troubles de la transmission neuromusculaire

La transmission synaptique au niveau de la jonction neuromusculaire peut être affectée par le **curare** et la **toxine botulique** (voir Figure 7-11).

Le **curare** se fixe sur le récepteur de l'acétylcholine et empêche sa fixation. Des dérivés du curare sont utilisés en anesthésie lorsqu'une paralysie musculaire est nécessaire.

La **toxine botulique**, une exotoxine de la bactérie *Clostridium botulinum*, empêche la libération d'acétylcholine au niveau de l'extrémité présynaptique. On observe des paralysies musculaires et des dysfonctionnements du système nerveux autonome en cas d'empoisonnement par des aliments contenant de la toxine botulique.

La **myasthénie** est une maladie auto-immune dans laquelle des anticorps sont produits contre les récepteurs de l'acétylcholine (voir Figures 7-11 et 7-13). Les auto-anticorps se fixent sur le récepteur, empêchant la fixation de l'acétylcholine. Il en résulte un blocage de l'interaction normale entre le nerf et le muscle, se traduisant par une faiblesse musculaire progressive.



Un signal de dépolarisation chemine à l'intérieur du muscle par l'intermédiaire des tubules T

En réponse à un **potentiel d'action**, l'acétylcholine est libérée à partir de l'axone. L'acétylcholine diffuse à travers la membrane plasmique et se fixe sur son récepteur, dans le sarcolemme.

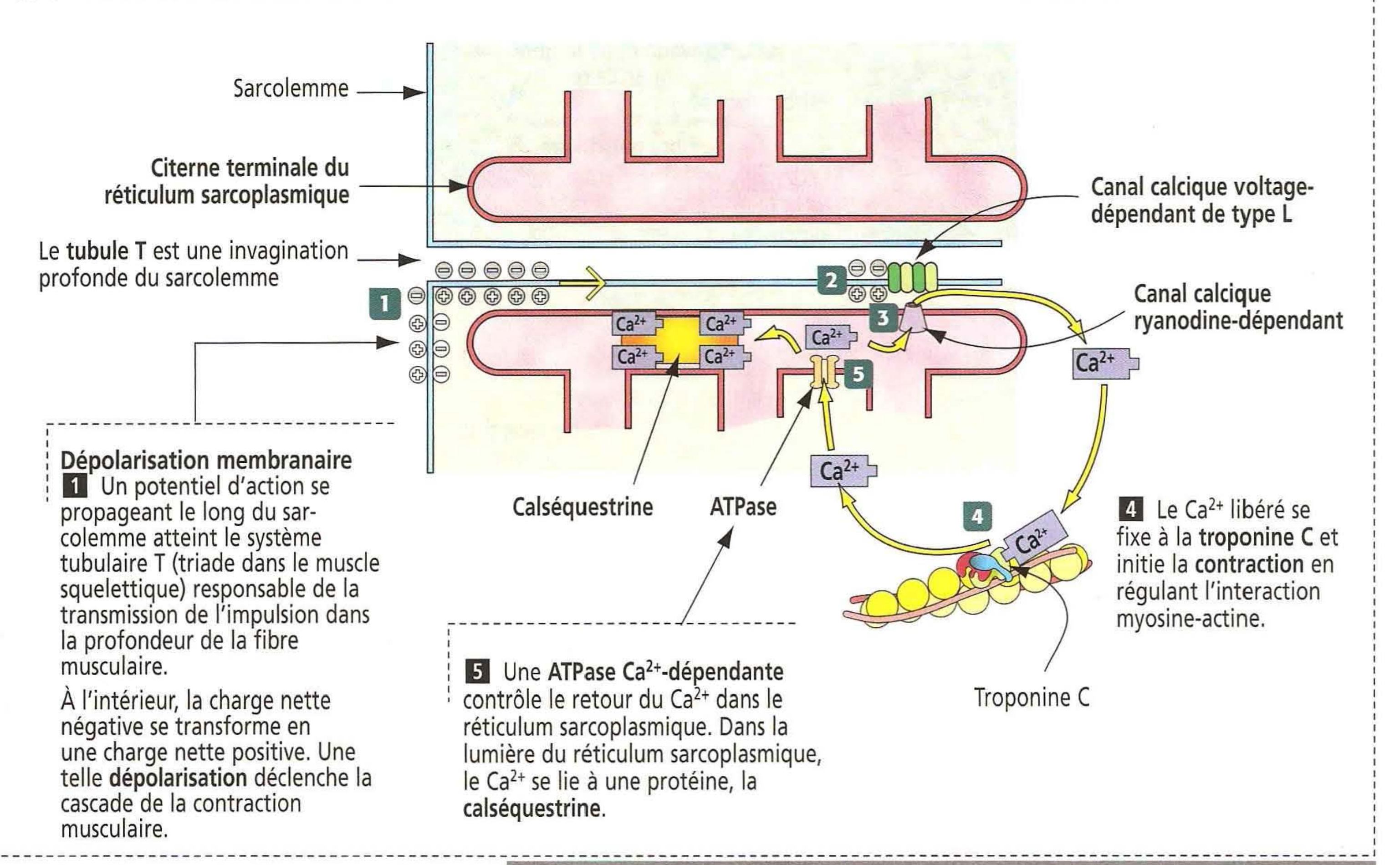
Le *signal de dépolarisation* est transmis dans la profondeur de la fibre par les **tubules T** qui forment un anneau autour de chaque sarcomère de chaque myofibrille, **au niveau de la jonction A-I.** Les tubules T sont flanqués de part et d'autre d'une citerne terminale du réticulum sarcoplasmique, formant une structure membranaire en trois parties, la **triade.** Au niveau de chaque triade, le signal de dépolarisation est transmis au réticulum sarcoplasmique, et du Ca^{2+} est libéré, initiant la séquence de contraction (voir Figure 7-12).

Figure 7-12

Contraction musculaire

2 Un **canal calcique voltage-dépendant de type L**, situé dans la membrane du **tubule transverse**, change de conformation en réponse à une dépolarisation. Cette modification conformationnelle induit l'ouverture du **canal calcique ryanodine-dépendant présent dans la membrane du réticulum sarcoplasmique** et la libération du Ca^{2+} stocké dans la citerne terminale.

3 Le **canal calcique ryanodine-dépendant** (sensible à un alcaloïde végétal, la ryanodine, qui bloque le canal) s'ouvre et libère du Ca^{2+}, provenant du stock du réticulum sarcoplasmique, dans le **sarcomère**.



Le calcium contrôle la contraction musculaire

En l'absence de calcium, le muscle est relâché et le complexe troponine-tropomyosine bloque le site de fixation de la myosine sur le filament d'actine.

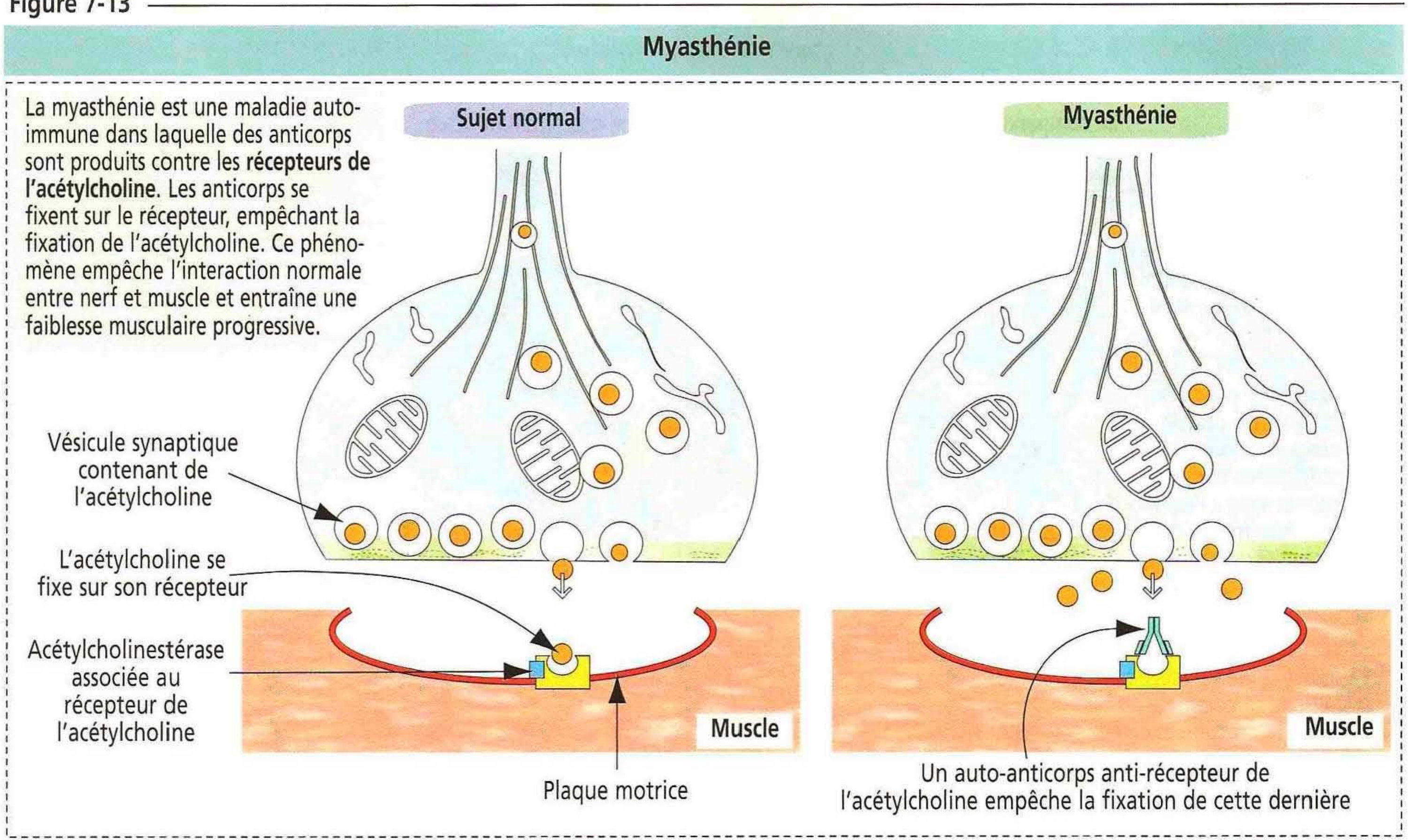
Lors de l'arrivée du signal de dépolarisation, le Ca^{2+} augmente à l'intérieur de la fibre musculaire. Le Ca^{2+} se fixe sur la troponine C et provoque un changement de configuration du complexe troponine-tropomyosine. De ce fait, le site de fixation de la myosine sur le filament d'actine est exposé. Les têtes de myosine se fixent sur le filament d'actine et l'hydrolyse de l'ATP se produit. L'ATP est fourni par la créatine-phosphokinase (Figure 7-10).

La **créatine-phosphokinase** est une enzyme existant sous forme soluble dans le **sarcoplasme** et est également un composant de la **région de la ligne** M de la bande H. La créatine-phosphokinase catalyse le transfert de phosphate de la phosphocréatine vers l'ADP.

L'énergie résultant de l'hydrolyse de l'ATP provoque une modification de position de la tête de myosine et les filaments fins sont tirés au-dessus des filaments épais. La contraction se traduit par le chevauchement complet des bandes A et I. La contraction persiste jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de Ca^{2+}.

Le réticulum sarcoplasmique, un réseau de réticulum endoplasmique lisse entourant chaque myofibrille (voir Figure 7-4), est un lieu de stockage de Ca^{2+}. En réponse aux signaux de dépolarisation, le réticulum sarcoplasmique libère du Ca^{2+}. Lorsque la dépolarisation membranaire prend fin, le Ca^{2+} est repompé dans le réticulum sarcoplasmique (voir Figure 7-12) où il se lie à une protéine, la **calséquestrine**. La contraction s'arrête alors.

Figure 7-13



Application clinique : dystrophies musculaires

Les **dystrophies musculaires** constituent un groupe de maladies musculaires congénitales caractérisées par une faiblesse et une atrophie musculaires, une élévation du taux sérique d'enzymes musculaires et des modifications dégénératives du tissu musculaire (Figure 7-14).

Le déficit en **complexe protéique associé à la dystrophine** (*dystrophin-associated protein*, DAP), un groupe de protéines transmembranaires reliant la **dystrophine**, une protéine du cytosquelette, à la **laminine 2**, une protéine de la matrice extracellulaire, est à l'origine de syndromes cliniques spécifiques.

Les dystrophies musculaires se classent en fonction des gènes impliqués et des protéines déficitaires, selon qu'elles sont des composants du cytosquelette, du sarcolemme ou de la matrice extracellulaire.

Les principales protéines musculaires impliquées dans les dystrophies musculaires sont la **dystrophine**, le **complexe des dystroglycanes**, la **mérosine** et le **complexe des sarcoglycanes**.

La **dystrophine**, une protéine du cytosquelette de 427 kDa, amarre l'**actine** au sarcolemme. **Sa fonction est de renforcer et de stabiliser le sarcolemme pour lui permettre de résister à la pression liée à la contraction musculaire**, en maintenant un lien mécanique entre le cytosquelette et la matrice extracellulaire. La **dystrophie musculaire de Duchenne** (**DMD**) se caractérise par un déficit en dystrophine.

La DMD est une maladie récessive liée à l'X due à une mutation du gène de la dystrophine. La maladie est diagnostiquée chez les garçons atteints lorsqu'ils apprennent à marcher. On observe une faiblesse et une atrophie musculaires progressives, des épisodes soudains de vomissements (liés à une vidange gastrique tardive) et des douleurs abdominales. Sur le plan **sérique**, il existe une **élévation typique du taux de créatine kinase.** Des biopsies musculaires révèlent une destruction du muscle et l'**absence de dystrophine** détectée par immunohistochimie. Les **femmes hétérozygotes porteuses** peuvent être asymptomatiques ou présenter une faiblesse musculaire modérée, des crampes musculaires et un taux sérique élevé de créatine kinase. Les femmes atteintes de ces mutations peuvent donner naissance à des garçons atteints ou à des filles porteuses.

Parmi les dystrophies musculaires des ceintures, les **sarcoglycanopathies** se caractérisent par des mutations des gènes codant pour l'α-, le β-, le γ- et le δ-sarcoglycane, à l'origine d'anomalies d'assemblage des sarcoglycanes, empêchant leur interaction avec les autres complexes protéiques des dystroglycanes et l'association du sarcolemme avec la matrice extracellulaire.

Figure 7-14

Dystrophies musculaires

Le complexe des dystroglycanes relie la dystrophine à la laminine-2. Le dystroglycane α se fixe sur la laminine-2 et le dystroglycane β se fixe à la dystrophine. On n'a pas mis en évidence de patients atteints de déficits primaires en dystroglycanes.

Une mutation de la laminine-2 provoque une dystrophie musculaire congénitale.

Les constituants du **complexe des sarcoglycanes** sont spécifiques du muscle cardiaque et squelettique. Les déficits en composants du complexe sont à l'origine de **dystrophies musculaires autosomiques récessives des ceintures** (appelées **sarcoglycanopathies**).

La dystrophine renforce et stabilise le sarcolemme au cours de la pression exercée par la contraction musculaire, en maintenant un lien entre le cytosquelette et la matrice extracellulaire. En l'absence de dystrophine, le sarcolemme est désuni, permettant l'entrée de calcium qui provoque une nécrose de la fibre musculaire. Un déficit en dystrophine caractérise la **dystrophie musculaire de Duchenne**, une maladie récessive liée à l'X.

Des mutations des protéines musculaires structurales sont à l'origine de myopathies

Le **disque Z** est le site d'insertion des filaments d'actine du sarcomère et joue un rôle dans la transmission de la tension à travers la myofibrille.

Des filaments de **desmine** (protéine de filaments intermédiaires) encerclent les disques Z, reliées à eux et entre elles par des filaments de **plectine**. Par cette association, la desmine : (1) **intègre mécaniquement l'action contractile de myofibrilles adjacentes** et (2) **relie le disque Z au sarcolemme.** La protéine de choc thermique **αB-cristalline** protège les filaments de desmine de lésions dues à la pression.

Il faut remarquer que la **desmine**, la **plectine** et **l'αB-cristalline forment un réseau autour des disques Z**, protégeant ainsi l'intégrité des myofibrilles au cours des stress mécaniques.

Des mutations de la desmine, de la plectine et de l'αB-cristalline sont à l'origine d'une fragilité des myofibrilles et de leur destruction après des stress répétés.

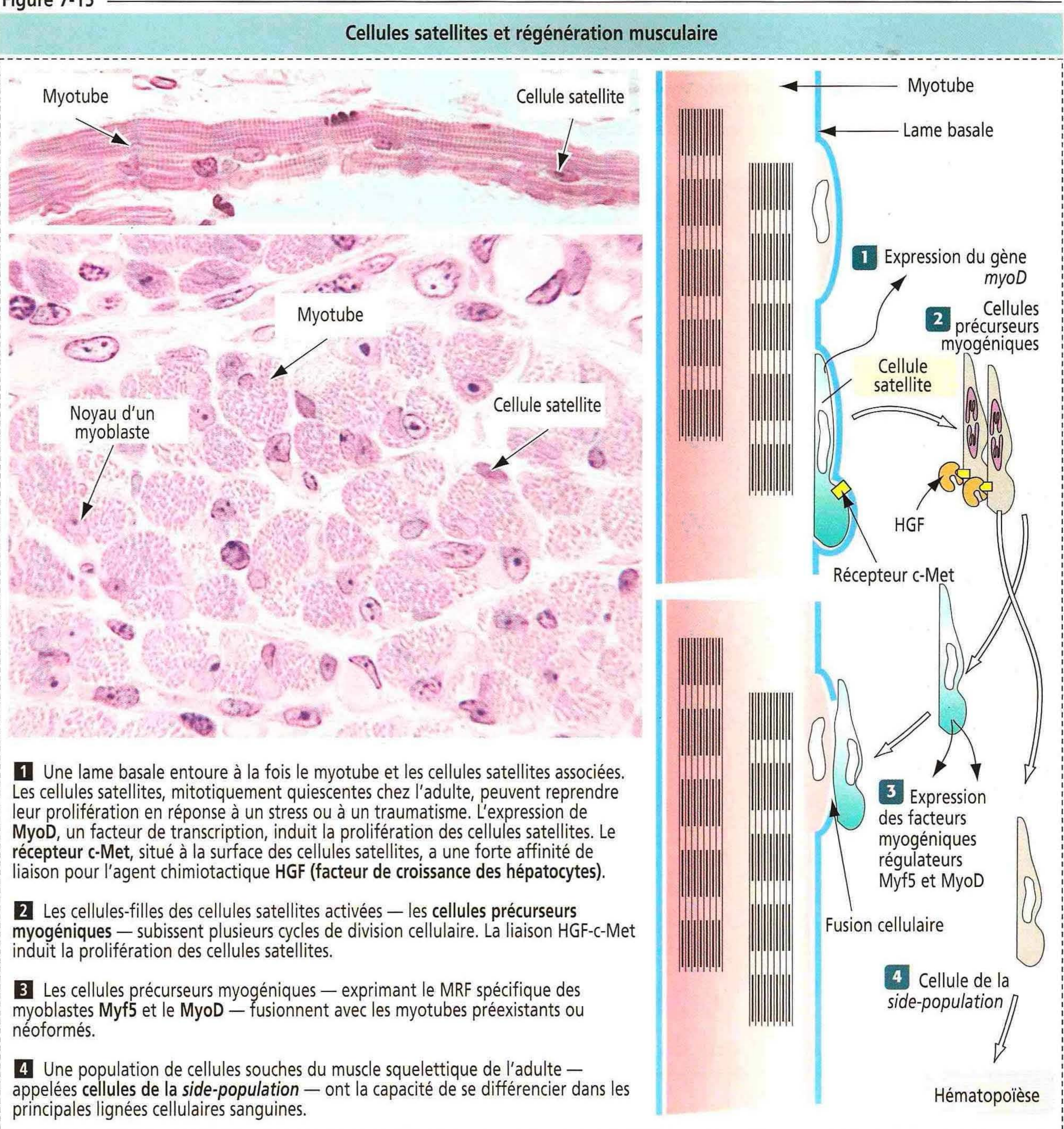
Section transversale d'une fibre musculaire squelettique normale avec le noyau périphérique caractéristique

Fibre musculaire en dégénérescence au stade précoce d'une dystrophie musculaire de Duchenne

Les **dystrophies musculaires** constituent un groupe hétérogène de maladies musculaires congénitales caractérisées par une faiblesse musculaire sévère, avec atrophie et destruction des fibres musculaires. Plusieurs déficits génétiques en protéines transmembranaires musculaires reliant la dystrophine, protéine du cytosquelette, à la **laminine-2** (encore appelée mérosine), protéine de la matrice extracellulaire, sont responsables de dystrophies musculaires. Les principales protéines musculaires impliquées dans les dystrophies musculaires sont la **dystrophine**, le **complexe des dystroglycanes** associé à la laminine-2 et le **complexe des sarcoglycanes**. La dystrophine (427 kDa) amarre l'actine au sarcolemme.

Figure 7-15

Cellules satellites et régénération musculaire



1 Une lame basale entoure à la fois le myotube et les cellules satellites associées. Les cellules satellites, mitotiquement quiescentes chez l'adulte, peuvent reprendre leur prolifération en réponse à un stress ou à un traumatisme. L'expression de **MyoD**, un facteur de transcription, induit la prolifération des cellules satellites. Le **récepteur c-Met**, situé à la surface des cellules satellites, a une forte affinité de liaison pour l'agent chimiotactique **HGF (facteur de croissance des hépatocytes)**.

2 Les cellules-filles des cellules satellites activées — les **cellules précurseurs myogéniques** — subissent plusieurs cycles de division cellulaire. La liaison HGF-c-Met induit la prolifération des cellules satellites.

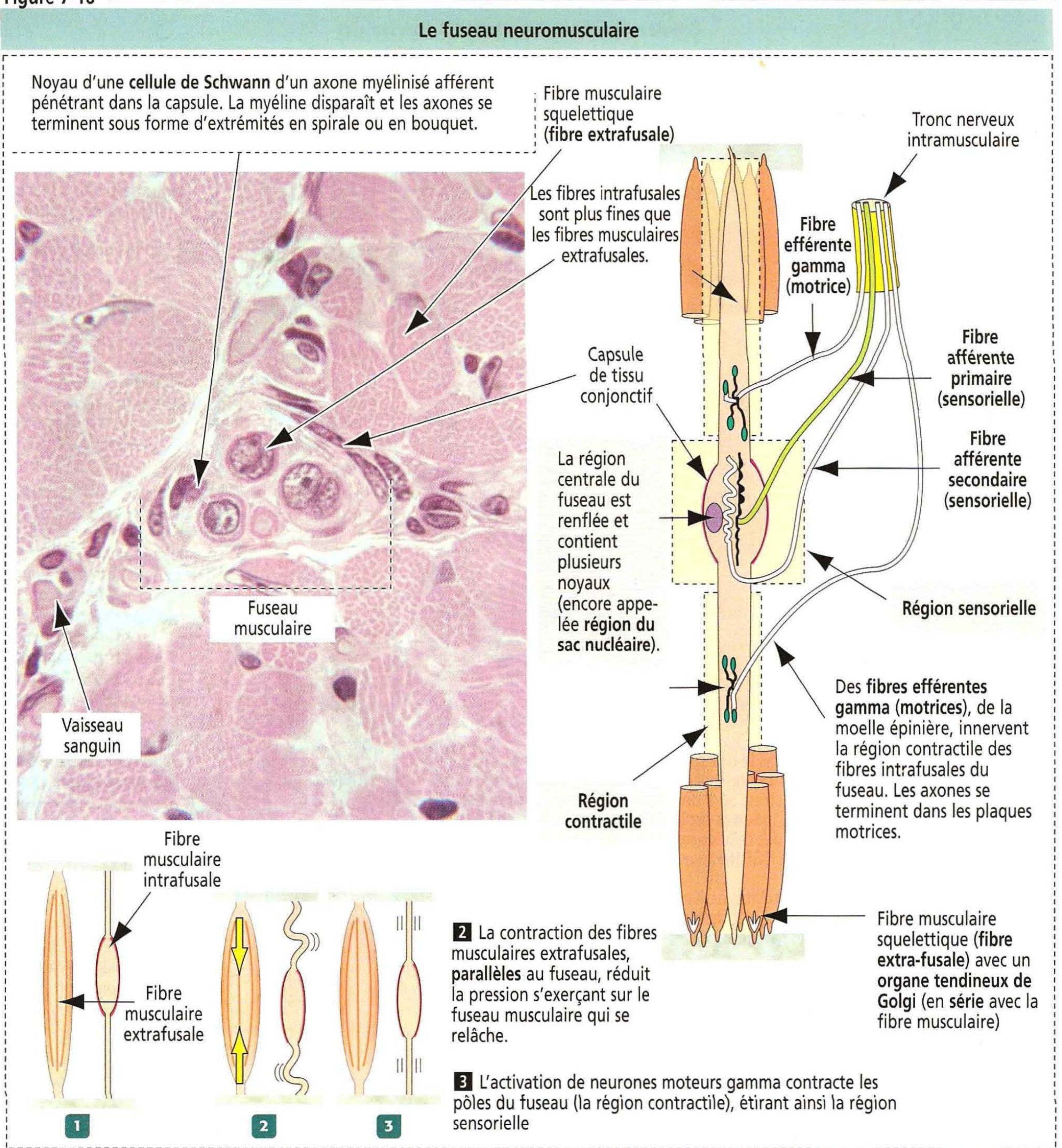
3 Les cellules précurseurs myogéniques — exprimant le MRF spécifique des myoblastes **Myf5** et le **MyoD** — fusionnent avec les myotubes préexistants ou néoformés.

4 Une population de cellules souches du muscle squelettique de l'adulte — appelées **cellules de la *side-population*** — ont la capacité de se différencier dans les principales lignées cellulaires sanguines.

Application clinique : cellules satellites et régénération musculaire

Le développement musculaire implique l'alignement en chaîne et la fusion de précurseurs cellulaires musculaires déterminés, les **myoblastes**, pour former des **myotubes** plurinucléés. Deux évènements critiques surviennent au cours de l'engagement du précurseur cellulaire musculaire dans la myogenèse : (1) l'arrêt de la prolifération du précurseur déterminée à la fois par l'augmentation de l'expression de **facteurs myogéniques régulateurs** (MRFs) **Myf5** et MyoD, et par la diminution de la régulation de Pax7, un facteur de transcription ; (2) la différenciation terminale du précurseur cellu-

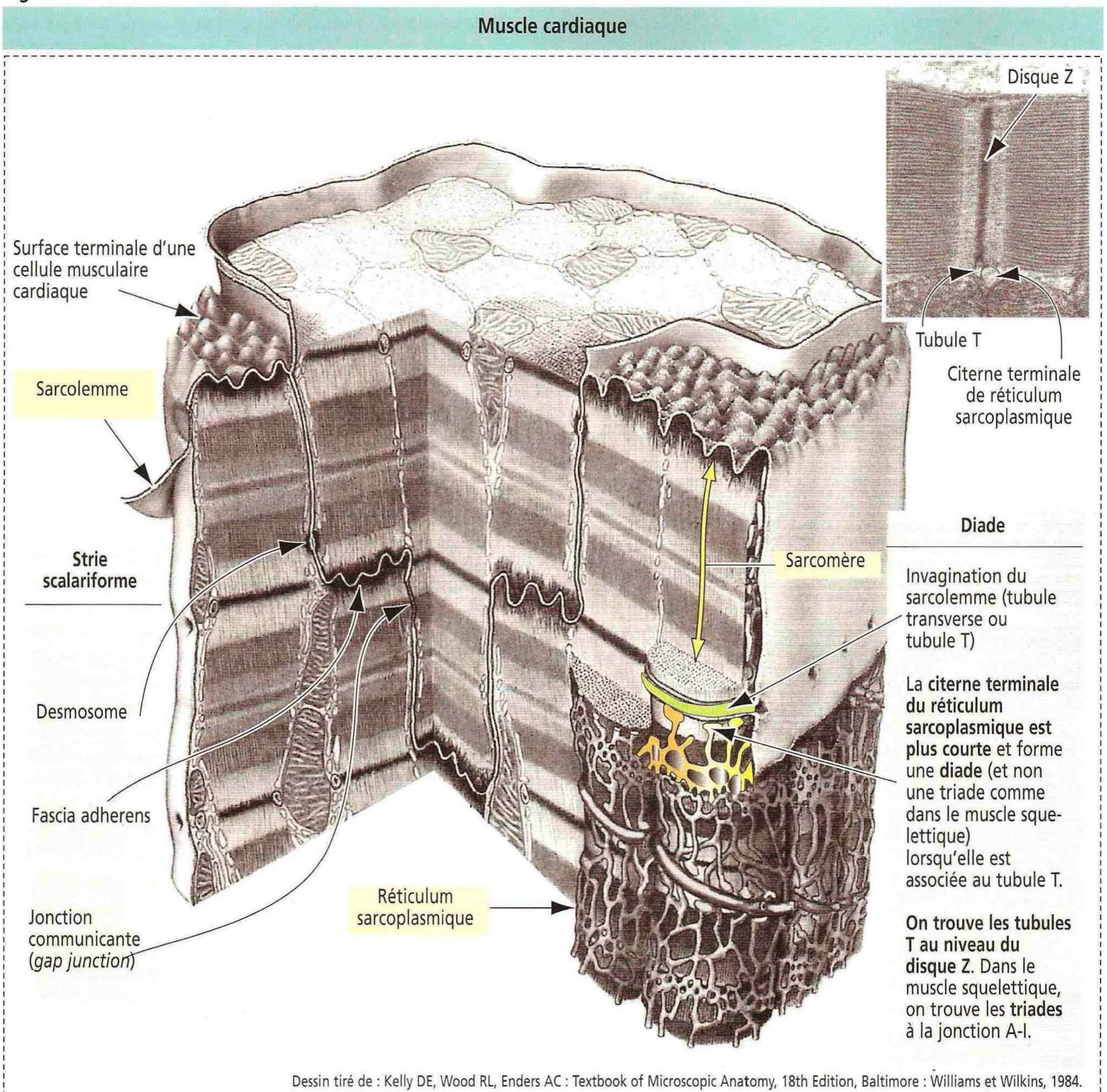
Figure 7-16



laire musculaire déclenchée par les facteurs myogéniques régulateurs **myogénine** et MRF4.

Les **cellules satellites**, une population cellulaire différente des myoblastes, s'attachent à la surface des myotubes avant qu'une **lame basale** n'entoure à la fois la cellule satellite et le myotube (Figure 7-15). Les cellules satellites ont un rôle capital dans le maintien de l'intégrité, la cicatrisation et la régénération musculaires chez l'adulte. Bien que les cellules satellites soient mitotiquement quiescentes chez l'adulte, elles peuvent retrouver leur capacité de prolifération lors d'un stress ou d'un traumatisme. L'expression de **MyoD**, un facteur de transcription, induit la prolifération des cellules satellites. Les descendants des cellules satellites activées — appelés **cellules précurseurs myogéniques** — subissent de multiples cycles de division cellulaire avant de pouvoir fusionner avec les fibres musculaires préexistantes ou néoformées.

Figure 7-17



Dessin tiré de : Kelly DE, Wood RL, Enders AC : Textbook of Microscopic Anatomy, 18th Edition, Baltimore : Williams et Wilkins, 1984.

Les cellules satellites au repos expriment un récepteur de surface codé par le proto-oncogène **c-Met**. Le récepteur c-Met possède une forte affinité de liaison pour l'agent chimiotactique HGF (*hepatocyte growth factor*) La fixation de l'HGF sur c-Met régule une cascade de signalisation aboutissant à la prolifération des cellules satellites et à l'expression des MRFs Myf5 et MyoD spécifiques du myoblaste.

En plus des cellules satellites comme progéniteurs des cellules myogéniques dans le muscle squelettique de l'adulte, une population de cellules souches du muscle squelettique adulte — appelées **cellules de la *side-population*** — ont la capacité de se différencier aussi bien dans les principales lignées cellulaires sanguines qu'en cellules satellites myogéniques. Les cellules de la *side population* sont présentes dans la moelle osseuse et ont la capacité de donner naissance à des cellules myogéniques pouvant participer à la régénération musculaire.

La nature pluripotente des cellules satellites et des cellules de la *side population* ouvre des possibilités de thérapie par cellules souches de nombreuses maladies dégénératives incluant les dystrophies musculaires.

Le fuseau neuromusculaire

Le système nerveux central contrôle en permanence la position des membres et l'état de contraction des différents muscles. Les muscles contiennent un organe sensoriel spécialisé encapsulé, appelé **fuseau neuromusculaire**, qui comporte à la fois des composants sensoriels et moteurs (Figure 7-16).

Un fuseau neuromusculaire est constitué de 2 à 14 fibres musculaires striées spécialisées entourées d'une gaine fusiforme ou capsule de tissu conjonctif. Elles mesurent 5 à 10 mm de long et sont donc plus courtes que les fibres musculaires contractiles environnantes. Les fibres musculaires spécialisées de l'intérieur du fuseau neuromusculaire sont appelées **fibres intrafusales** pour les distinguer des **fibres extrafusales** non spécialisées (Lat. *extra*, en dehors ; *fusus*, fuseau), les fibres musculaires squelettiques communes.

Il existe deux sortes de fibres intrafusales classées selon leur aspect histologique : (1) les **fibres à sac nucléaire**, constituée d'une région sensorielle centrale en forme de sac, et (2) les **fibres à chaîne nucléaire**, ainsi appelées car leur région centrale contient des noyaux disposés en chaîne. La portion distale de ces deux types de fibres est constituée de muscle strié à propriété contractile.

Le fuseau neuromusculaire est innervé par deux types d'axones afférents entrant en contact avec la région centrale (récepteur) des fibres intrafusales. Deux types de neurones moteurs antérieurs (motoneurones) provenant de la corne ventrale de la moelle épinière donnent naissance à des fibres nerveuses motrices : les **gros motoneurones alpha** innervent les **fibres extrafusales** des muscles ; les **motoneurones gamma**, **plus petits**, innervent les **fibres intrafusales** du fuseau.

Les terminaisons nerveuses sensorielles se disposent autour de la région nucléaire centrale et sont sensibles au degré de tension des fibres intrafusales.

Les fibres musculaires intrafusales du fuseau neuromusculaire sont **parallèles** aux fibres musculaires extrafusales. Lorsque les fibres musculaires extrafusales se contractent (raccourcissement), le fuseau neuromusculaire est détendu. Si le fuseau reste détendu, aucune information ultérieure concernant la **longueur musculaire** ne peut être transmise à la moelle épinière. Cette situation est corrigée par un mécanisme de rétrocontrôle par lequel la région sensorielle du fuseau active des motoneurones gamma qui contractent les pôles du fuseau (région contractile). De ce fait, le fuseau est tendu. Outre le fuseau neuromusculaire, les **organes tendineux de Golgi**, situés **dans l'alignement** des fibres musculaires extrafusales, fournissent une information sur la **tension** ou force de contraction du muscle squelettique.

Par le fait qu'il détecte les modifications de longueur du muscle, le fuseau neuromusculaire est un exemple de **propriocepteur** (Lat. *proprius*, soi-même ; *capio*, prendre), une structure qui renseigne sur la façon dont le corps est positionné et se meut dans l'espace.

Différents types de fibres musculaires squelettiques

Il existe trois types de fibres musculaires squelettiques : **rouges**, **blanches** et **intermédiaires**. La plupart des muscles squelettiques contiennent un mélange de ces trois types de fibres. Toutes les fibres musculaires d'une unité motrice donnée sont du même type.

On trouve des **fibres rouges** dans les unités motrices à **contraction lente**. Elles ont un diamètre relativement petit et d'abondantes mitochondries. Elles résistent à la fatigue et sont ainsi adaptées à l'activité musculaire prolongée (maintien de la posture, par exemple).

Les **fibres blanches** se trouvent dans les unités motrices à **contraction rapide**. Elles sont relativement grosses et contiennent moins de mitochondries que les fibres rouges. Elles se contractent rapidement et sont en général responsables du mouvement (muscle extra-oculaire, par exemple).

Les **fibres intermédiaires** possèdent des caractéristiques intermédiaires entre celles des fibres rouges et des fibres blanches. Chez l'homme, les muscles sont souvent constitués d'un mélange de ces trois types.

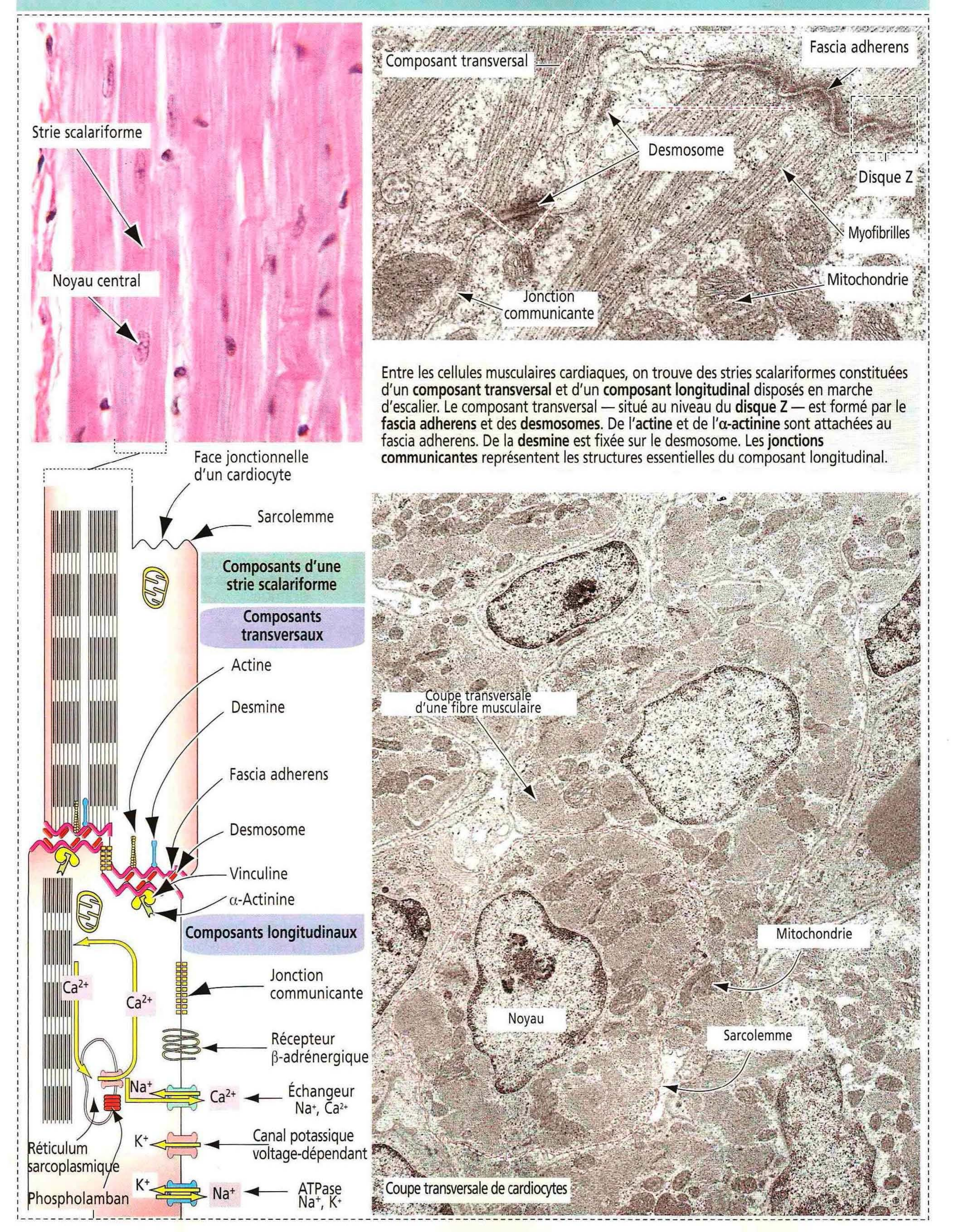
Muscle cardiaque

Les cellules cardiaques (ou **cardiocytes**) sont des cylindres ramifiés, de 85 à 100 µm de long et d'environ 1,5 µm de diamètre (Figure 7-17), avec un **noyau unique central** (Figure 7-18).

L'organisation des protéines contractiles est la même que celle du muscle squelettique.

Figure 7-18

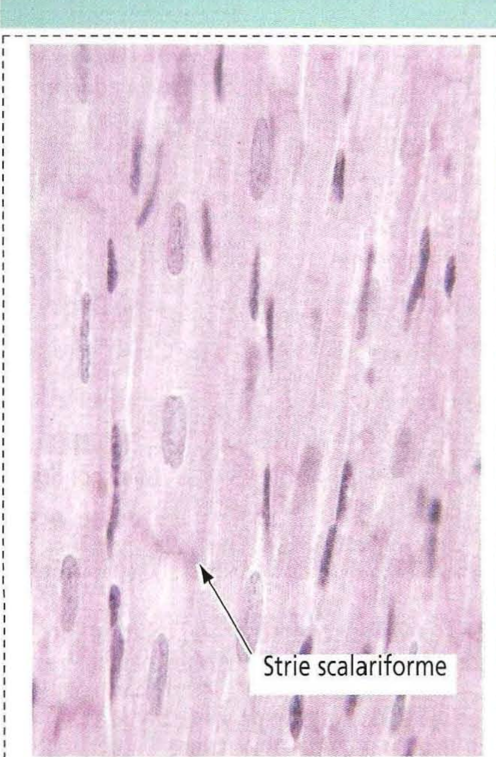
Structure des cellules cardiaques ou cardiocytes



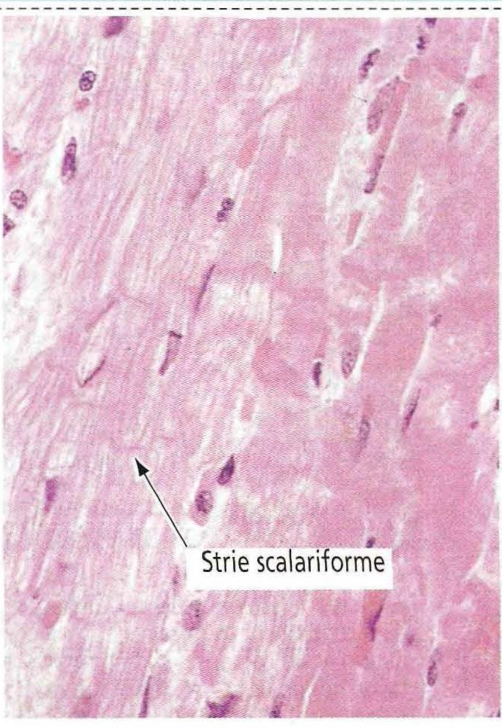
Entre les cellules musculaires cardiaques, on trouve des stries scalariformes constituées d'un **composant transversal** et d'un **composant longitudinal** disposés en marche d'escalier. Le composant transversal — situé au niveau du **disque Z** — est formé par le **fascia adherens** et des **desmosomes**. De l'**actine** et de l'**α-actinine** sont attachées au fascia adherens. De la **desmine** est fixée sur le desmosome. Les **jonctions communicantes** représentent les structures essentielles du composant longitudinal.

Figure 7-19

Infarctus du myocarde



Le **tissu cardiaque normal** est constitué de cardiocytes striés ramifiés et anastomosés entre eux, contenant un noyau central et des myofilaments contractiles intracellulaires. Des stries scalariformes unissent les cardiocytes individuels.



Une **ischémie myocardique** due à l'occlusion d'une artère coronaire provoque, dans les premières **24 heures**, la nécrose de cardiocytes.
Les cardiocytes ont un cytoplasme éosinophile et ont perdu les striations intracellulaires caractéristiques que l'on observe au niveau des cardiocytes sains adjacents. Les noyaux sont pycnotiques (Gr. *pyknos*, dense ; *osis*, condition) et de forme irrégulière. On détecte dans le sérum de la lactico-déshydrogénase-1 et de la créatine-kinase MB* libérées par les cardiocytes morts. Des taux sériques élevés de ces enzymes persistent dans les jours qui suivent l'infarctus du myocarde.



Trois jours plus tard, les cardiocytes nécrotiques sont entourés de polynucléaires neutrophiles.
Après 3 semaines (non représenté), on observe des capillaires, des fibroblastes, des macrophages et des lymphocytes dans la région nécrosée. Après 3 mois, la région infarcie est remplacée par un tissu cicatriciel.

*La créatine-kinase (CK) est composée de deux dimères, M et B. L'isoenzyme CK-MM prédomine dans le muscle squelettique et le cœur. CK-BB est présente dans le cerveau, le poumon et d'autres tissus. CK-MB est spécifique du myocarde.

Photographies de gauche et du centre tirées de : Damjanov I, Linder J : Pathology, Mosby, 2000.

Cependant, les cytomembranes présentent quelques différences :

1. Les tubules T **sont situés au niveau des disques Z** et sont légèrement plus larges que ceux du muscle squelettique situés à la jonction A-I.

2. Le réticulum sarcoplasmique n'est pas aussi étendu que dans le muscle squelettique.

3. Les **diades**, à la différence des triades du muscle squelettique, sont typiques des cardiocytes (Figure 7-17). Une diade est constituée d'un tubule T interagissant avec une seule citerne de réticulum sarcoplasmique (au lieu de deux, dans le muscle squelettique).

4. On trouve **davantage de mitochondries dans le myocarde que dans le muscle squelettique** et leurs crêtes sont plus nombreuses.

Les cellules sont reliées bout à bout par des complexes jonctionnels spécialisés appelés **stries scalariformes.** Les stries scalariformes ont une disposition en escalier, avec des **segments transversaux** perpendiculaires au grand axe de la cellule et des **segments longitudinaux** parallèles au myofibrilles.

La composante transversale, représentée par le **disque Z**, est constituée de (1) **desmosomes** qui unissent mécaniquement les cellules cardiaques et de (2) **fascia adherens**, contenant de l'**α-actinine** et de la **vinculine**, qui fournissent un site d'insertion aux fins filaments d'actine du dernier sarcomère de chaque cardiocyte.

Des **jonctions communicantes** (*gap junctions*), situées uniquement dans la portion longitudinale de la strie scalariforme, permettent un transport ionique entre cellules, indispensable à une contraction musculaire synchrone.

Les fibres terminales du système de conduction du cœur, appelées **fibres de Purkinje**, sont des fibres spécialisées riches en glycogène. Par rapport aux fibres contractiles, les fibres de Purkinje sont plus volumineuses, plus pâles et ne contiennent que quelques myofibrilles (voir Chapitre 12, Appareil cardiovasculaire, pour plus de détails).

Application clinique : protéines de transport du sarcolemme des cardiocytes

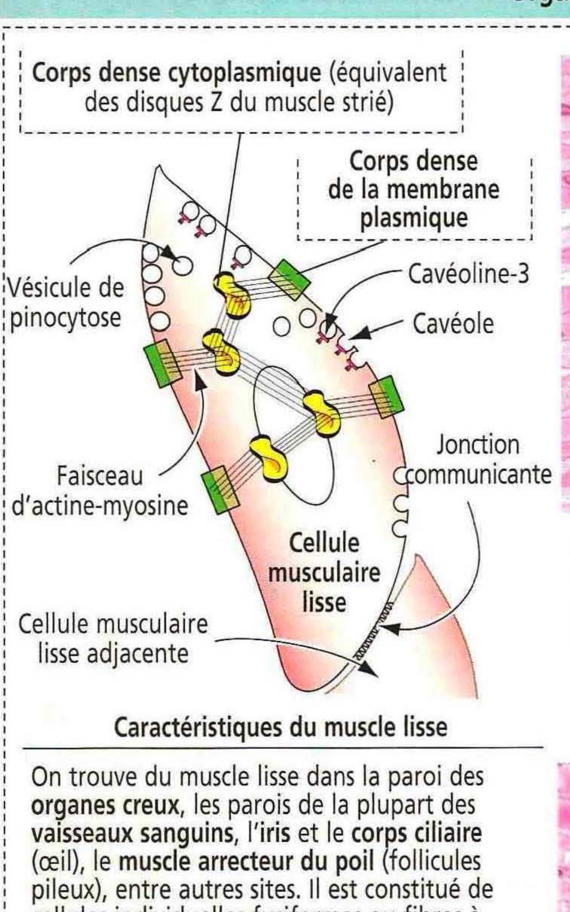
Le sarcolemme du cardiocyte contient des **protéines de transport** spécifiques (voir Figure 7-18) contrôlant la libération et le recaptage des ions indispensables à la fonction contractile de la systole et au relâchement diastolique.

Le transport actif de Ca^{2+} dans la lumière du réticulum sarcoplasmique par une ATPase Ca^{2+}-dépendante est contrôlé par le **phospholamban.** L'activité du phospholamban est régulée par phosphorylation. Des modifications du taux et de l'activité du phospholamban — contrôlées par l'**hormone thyroïdienne** — peuvent altérer la fonction diastolique au cours de l'insuffisance cardiaque ou de maladies thyroïdiennes. Une augmentation du rythme et du débit cardiaques est observée dans l'hyperthyroïdie.

Des transporteurs supplémentaires, incluant l'**échangeur Na^+, Ca^{2+}** et des **canaux potassiques voltage-dépendants**, régulent les niveaux intracellulaires de K^+ et de Na^+. On trouve également des **récepteurs β-adrénergiques** au niveau du sarcolemme.

Figure 7-20

Organisation de la cellule musculaire lisse



Lame basale

Coupe longitudinale de cellules musculaires lisses (musculeuse de l'estomac). On observe un noyau ovalaire unique au centre des cellules. Une **lame basale** entoure chaque cellule musculaire lisse.

Lame basale

Coupe transversale de cellules musculaires lisses. Selon le niveau de coupe, on observe un noyau central dans certaines cellules musculaires.

Corps dense de la membrane plasmique
Lame basale
Filaments d'actine-myosine
Corps dense cytoplasmique
Cavéole

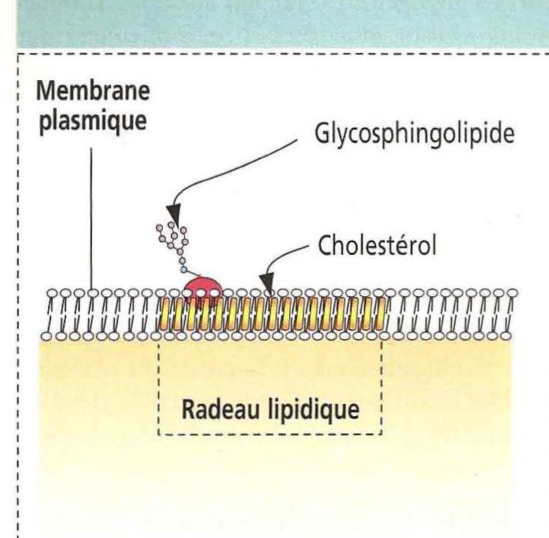
Caractéristiques du muscle lisse

On trouve du muscle lisse dans la paroi des **organes creux**, les parois de la plupart des **vaisseaux sanguins**, l'**iris** et le **corps ciliaire** (œil), le **muscle arrecteur du poil** (follicules pileux), entre autres sites. Il est constitué de cellules individuelles fusiformes ou fibres à **noyau central**. Les cellules lisses de la paroi des gros vaisseaux sanguins produisent de l'**élastine**.

Les **cavéoles** — dépressions de la membrane plasmique — sont des structures constantes impliquées dans le transport des fluides et des électrolytes (**pinocytose**). La **cavéoline-3**, une protéine codée par un membre de la famille des gènes de cavéoline, est associée aux **radeaux lipidiques** (*lipid rafts*). Des complexes formés par de la cavéoline-3 liée au **cholestérol** s'invaginent et forment des cavéoles. Les cavéoles se détachent de la membrane plasmique pour former des **vésicules de pinocytose.**

Figure 7-21

Étapes de formation d'une cavéole



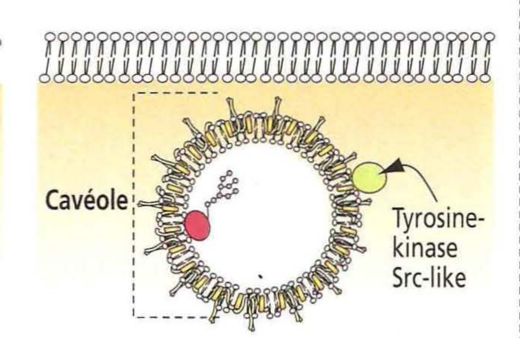
Cytoplasme

Un **radeau lipidique** est une région ou domaine d'une membrane particulièrement riche en **cholestérol** et en **sphingolipides**. Les radeaux lipidiques sont des sites responsables de fonctions cellulaires, comme le **trafic vésiculaire** et la **transduction de signaux**.

Invagination indiquant le début de la formation d'une cavéole

Des **monomères de cavéoline** s'assemblent en **homo-oligomères**.

Un radeau lipidique est le précurseur d'une cavéole, structure prédominant dans les fibroblastes, les adipocytes, les cellules endothéliales et le muscle (strié et lisse).. **La protéine cavéoline se lie au cholestérol**. La famille de gènes des cavéolines comprend les **cavéolines-1**, **2** et **3**. On n'observe pas de cavéoles lorsque le gène *cavéoline* n'est pas exprimé, et les tissus ne sont pas fonctionnellement normaux (**myopathies**, par exemple).



Le détachement d'une vésicule de pinocytose de la membrane plasmique initie le trafic vésiculaire. De plus, les cavéoles peuvent concentrer des molécules de signalisation, comme les tyrosine-kinases *Src-like*, les protéines G et l'oxyde nitrique.

Application clinique : infarctus du myocarde

L'infarctus du myocarde est la conséquence de l'arrêt de la vascularisation sanguine du myocarde dû à l'obstruction d'une artère coronaire par athérosclérose. L'évolution clinique dépend de la région anatomique concernée et de l'extension et de la durée de l'interruption du flux sanguin.

Des lésions irréversibles des cardiocytes surviennent lorsque l'arrêt de la vascularisation sanguine dépasse 20 minutes. Si le flux sanguin est rétabli en moins de 20 minutes — un phénomène appelé **reperfusion** — le cardiocyte reste viable. Le facteur temps est essentiel dans la mise en route d'une thérapeutique précoce par des agents thrombolytiques permettant de rétablir le flux sanguin. Les modifications histologiques observées dans l'infarctus du myocarde sont résumées dans la Figure 7-19.

Muscle lisse

On trouve du muscle lisse sous forme de feuillets ou de faisceaux dans la paroi du tube digestif, des voies biliaires, des uretères, de la vessie, de l'arbre respiratoire, de l'utérus et des vaisseaux sanguins.

Le muscle lisse diffère des muscles squelettique et cardiaque : les cellules musculaires lisses sont des cellules **fusiformes**, **effilées** avec un **noyau central** (Figure 7-20). Le cytoplasme périnucléaire contient des mitochondries, des ribosomes, du réticulum endoplasmique rugueux, un appareil de Golgi et un lacis d'épais filaments de myosine, de fins filaments d'actine et de filaments intermédiaires de desmine et de vimentine. Les **filaments d'actine** et les **filaments intermédiaires** s'insèrent sur des structures cytoplasmiques ou associées à la membrane plasmique, riches en α-actinine, appelées **corps denses**.

Des invaginations de la membrane plasmique, appelées **cavéoles**, jouent le rôle d'un système tubulaire T primitif en transmettant les signaux de dépolarisation à un réticulum sarcoplasmique très sommaire. La Figure 7-21 détaille le développement des cavéoles à partir des **radeaux lipidiques** et leurs rôles divers dans plusieurs tissus. Les cellules musculaires lisses sont unies entre elles par des jonctions communicantes. Les jonctions communicantes permettent la contraction synchrone du muscle lisse.

Une **lame basale** entoure chaque cellule musculaire et permet la transmission des forces produites par chacune des cellules.

Figure 7-22

La régulation de la contraction musculaire lisse

Dans le **muscle strié**, la régulation de l'interaction actine-myosine est assurée par la fixation de Ca^{2+} sur la troponine.
Dans le **muscle lisse** et les cellules non musculaires, la contraction est régulée par la phosphorylation de l'une des **chaînes légères de la myosine (chaîne légère régulatrice)**.

Chaîne légère régulatrice de la myosine

Myosine inactive

L'activité de la kinase de la chaîne légère de la myosine est régulée par le complexe **calmoduline-Ca^{2+}**.
Une augmentation du Ca^{2+} cytosolique induit la fixation de la calmoduline sur la kinase de la chaîne légère de la myosine.

Le complexe kinase de la chaîne légère de la myosine activée-calmoduline-Ca^{2+} phosphoryle la chaîne légère de la myosine.
La myosine inactive est convertie en myosine active qui se lie à l'actine-F.

Kinase de la chaîne légère de la myosine (MLCK)

Calmoduline

Ca^{2+}

État inactif

Actine

ADP

P

ATP

Complexe kinase de la chaîne légère de la myosine activée-calmoduline-Ca^{2+}

Myosine active

Mécanismes de la contraction du muscle lisse

La disposition des protéines contractiles et le mécanisme de contraction du muscle lisse diffèrent de ceux des muscles squelettique et cardiaque :

1. Les filaments d'actine et de myosine ne sont pas organisés en sarcomères comme dans le muscle cardiaque et dans le muscle squelettique.
2. **Les cellules musculaires lisses ne contiennent pas de troponine** mais contiennent de la tropomyosine qui se fixe sur les filaments d'actine qu'elle stabilise.
3. Les ions Ca^{2+} qui initient la contraction proviennent de l'extérieur de la cellule et non du réticulum sarcoplasmique.
4. C'est **la kinase de la chaîne légère de la myosine**, et non la troponine absente de la cellule musculaire lisse, qui est responsable de la sensibilité au Ca^{2+} des fibres contractiles du muscle lisse.

Nous avons vu que le glissement du complexe myosine-actine est à la base de la contraction du muscle strié (voir Figure 7-9). Dans le muscle lisse, les filaments d'actine et de myosine associés s'attachent à des **corps denses** cytoplasmiques et membranaires, représentant l'équivalent des disques Z du muscle strié (voir Figure 7-20). Les corps denses sont attachés à la membrane plasmique par des filaments intermédiaires de desmine et de vimentine. Lorsque les complexes actine-myosine se contractent, leur attachement aux corps denses provoque le raccourcissement de la cellule.

La phosphorylation calcium-dépendante des chaînes légères régulatrices de la myosine est responsable de la contraction du muscle lisse (Figure 7-22).

La myosine du muscle lisse est une **myosine de type II**, constituée de deux chaînes lourdes et de deux paires de chaînes légères. La molécule de myosine est repliée lorsqu'elle est déphosphorylée.

La phosphorylation de la myosine de type II entraîne son élongation et son assemblage en filaments, l'exposition du site de fixation à l'actine sur la tête de la myosine et la fixation de la myosine aux filaments d'actine pour provoquer la contraction cellulaire.

Le muscle lisse peut se contracter à la suite de **stimulations nerveuses** ou **hormonales**, ou par **étirement**. Par exemple, l'**ocytocine** intraveineuse stimule les contractions du muscle utérin au cours du travail.

En réponse à un stimulus approprié, une augmentation du Ca^{2+} cytoplasmique se produit. Le Ca^{2+} se lie à la **calmoduline**. Le complexe Ca^{2+}-calmoduline active la **kinase de la chaîne légère de la myosine**, qui catalyse la phosphorylation de la chaîne légère de la myosine. Lorsque le taux de calcium diminue, la chaîne légère de la myosine est enzymatiquement déphosphorylée et le muscle se relâche.

8. TISSU NERVEUX

Organisation générale du système nerveux

Anatomiquement, on peut diviser le système nerveux en (1) **système nerveux central** (SNC, comprenant le cerveau, la moelle épinière et les parties nerveuses de l'œil) et (2) **système nerveux périphérique** (SNP, comprenant les ganglions nerveux périphériques, les nerfs et les terminaisons nerveuses reliant les ganglions au SNC et aux récepteurs et effecteurs de l'organisme). Le SNC et le SNP sont morphologiquement et physiologiquement différents, et ces différences sont importantes dans certains domaines comme la neuropharmacologie.

Les composants cellulaires fondamentaux du SNC sont les **neurones** et les **cellules gliales**. Le SNP est constitué de cellules de soutien appelées **cellules satellites** et de **cellules de Schwann**, analogues aux cellules gliales du SNC.

Nous commencerons l'étude du tissu nerveux par un rappel des étapes importantes du développement du système nerveux.

Cellules de la crête neurale

La couche de cellules germinales ectodermique donne naissance à trois structures essentielles : (1) l'**ectoderme superficiel**, à l'origine de l'épiderme (incluant les poils, les ongles et les glandes sébacées), du cristallin et de la cornée, de l'hypophyse antérieure et de l'émail des dents ; (2) le **tube neural** (cerveau et moelle épinière) ; (3) la **crête neurale**.

Les cellules de la crête neurale migrent à distance du tube neural et sont à l'origine des constituants du système nerveux périphérique (cellules de Schwann et système nerveux sympathique et parasympathique), de la médullosurrénale, des mélanocytes de la peau, de la dentine des dents, du cartilage de la face et des cellules de la névroglie.

Développement du système nerveux

Le SNC se développe à partir de l'ectoderme primitif (Figure 8-1). Un simple disque épithélial — la **plaque neurale** — s'enroule rapidement en un cylindre creux — le **tube neural**. Ce processus est appelé **neurulation**. Le tube neural se différencie en un système nerveux très complexe. Au cours de ce processus, une portion spécialisée de la plaque neurale — la **crête neurale** — se sépare à la fois du tube neural et de l'ectoderme sus-jacent. Ultérieurement, **la crête neurale forme les neurones des ganglions périphériques et les autres constituants du SNP**.

Les **cellules de la crête neurale** restent séparées du tube neural et se différencient en (1) neurones sensoriels des ganglions de la racine dorsale et des nerfs crâniens, et (2) neurones moteurs sympathiques et parasympathiques des ganglions autonomes.

Figure 8-1

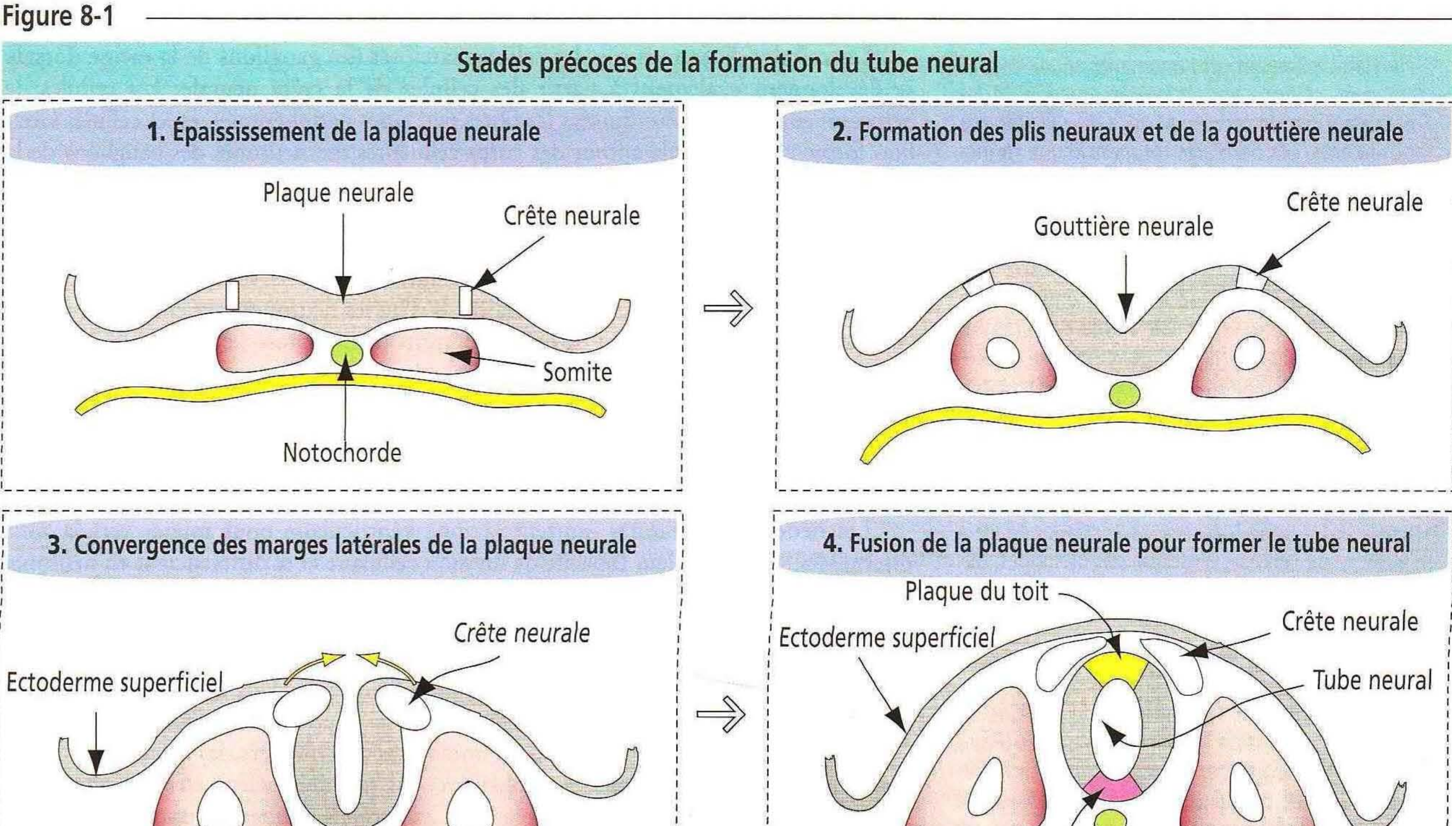
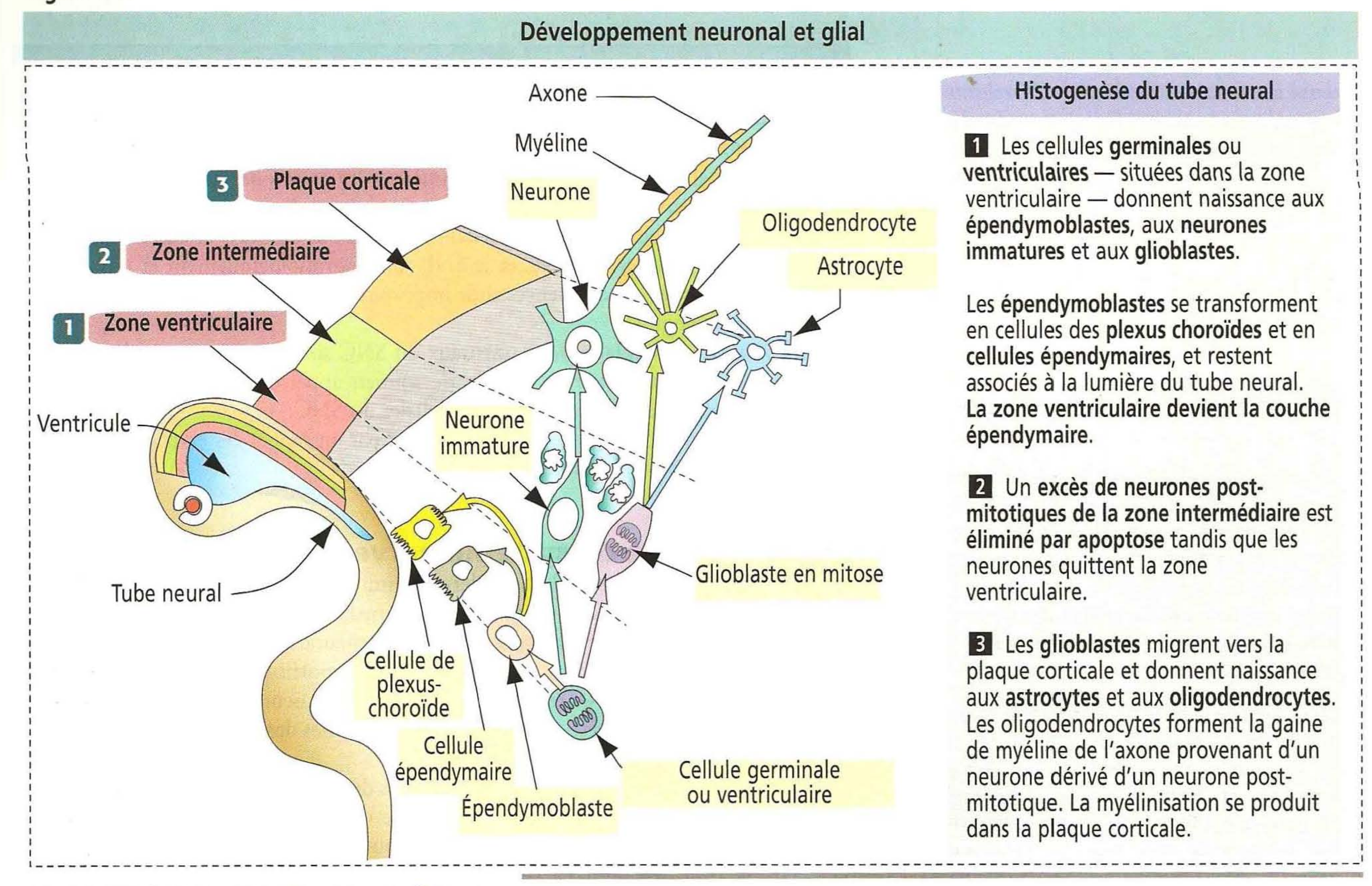


Figure 8-2



Application clinique : anomalies du tube neural

Un défaut de fermeture du tube neural provoque différentes malformations congénitales.

Habituellement, des anomalies squelettiques (crâne ou colonne vertébrale) accompagnent les malformations du cerveau et de la moelle épinière sous-jacents. Ces dernières résultent d'une fermeture incomplète du tube neural lors de la neurulation. Les malformations congénitales associées à une neurulation défectueuse sont appelées **dysraphies**.

La **spina bifida** est la plus fréquente des malformations de la moelle épinière et résulte d'un défaut de fermeture de la partie **postérieure** du tube neural. La sévérité de cette maladie dépend de l'étendue de la portion de moelle épinière atteinte.

L'**anencéphalie** représente l'exemple le plus grave d'anomalie de la région **antérieure** du tube neural ; c'est une situation létale correspondant à l'absence de cerveau, ainsi que des méninges, des os, des muscles et de la peau qui l'entourent.

L'absence totale de fermeture du tube neural **dans son ensemble** est appelée **craniorachischisis**.

Chez l'homme, la fermeture du tube neural nécessite l'expression de gènes spécifiques (***Pax3***, ***sonic Hedgehog*** et ***openbrain***). Après la fermeture, le tube neural se sépare de l'ectoderme superficiel par un mécanisme contrôlé par des molécules d'adhésion cellulaire (**cadhérine-N** et **N-CAM**, cette dernière appartenant à la superfamille des immunoglobulines).

Certaines de ces cellules colonisent les organes en développement et forment les **ganglions parasympathiques** et **entériques**, ainsi que les **cellules chromaffines de la médullo-surrénale**.

Les cellules de Schwann et les cellules satellites des ganglions de la racine dorsale se développent également à partir des cellules de la crête neurale. Les cellules de Schwann engainent et myélinisent les fibres nerveuses périphériques, et les cellules satellites forment une capsule autour des corps cellulaires des neurones des ganglions de la racine dorsale.

Le tube neural primitif est constitué d'un épithélium cylindrique pseudostratifié formé de trois zones (Figure 8-2) : (1) la **zone ventriculaire** — zone où les cellules progénitrices donnent naissance à la plupart des cellules du tissu nerveux (excepté les cellules de la microglie) ; (2) la **zone intermédiaire** — d'où les neurones migrent vers la plaque corticale et où les neurones en excès sont détruits par apoptose ; et (3) la **plaque corticale** — future substance grise du cortex cérébral.

Dans la zone ventriculaire, les **cellules germinales** ou **ventriculaires** prolifèrent d'abord rapidement pendant les premiers stades du développement pour donner naissance aux **épendymoblastes** (restant dans la zone ventriculaire), et aux **glioblastes** et **neurones post-mitotiques** (migrant vers la zone intermédiaire).

Les neurones immatures quittent la zone ventriculaire pour migrer vers la zone intermédiaire, perdent leur capacité de division cellulaire et se différencient en neurones fonctionnels. Au cours de ce processus de différenciation, un processus de sélection — analogue à ce qui se passe dans le thymus pour les lymphocytes T (voir Chapitre 10, Système immunitaire) — se traduit par une hétérogénéité des neurones ou leur mort. Les neurones, qui deviennent des cellules post-mitotiques dans la zone intermédiaire, gagnent les couches externes du revêtement cortical et poursuivent leur différenciation.

Lorsque la production de neurones immatures est complète, les cellules germinales ou ventriculaires produisent des **glioblastes**, qui se différencient en **astrocytes** et en **oligodendrocytes**, et des **épendymoblastes**. Ces derniers donnent naissance aux **cellules épendymaires**, revêtant les cavités ventriculaires du SNC, et aux **cellules épithéliales choroïdes** constituant les plexus choroïdes.

Ultérieurement, les astrocytes développent un pied vasculaire terminal qui s'attache aux vaisseaux sanguins du SNC. En même temps que la vascularisation se produit la

différenciation des **cellules de la microglie** à partir des monocytes. La microglie se transforme en cellules phagocytaires actives et intervient dans la réponse aux lésions.

Un peu plus tard, les glioblastes donnent naissance aux **oligodendrocytes**, marquant le début de la **myélinisation** du SNC. Contrairement aux neurones, les glioblastes, et les cellules gliales qui en dérivent, conservent la capacité de se diviser.

Le nombre de neurones d'un cerveau humain est de l'ordre de 10^9 à 100^9. 60 à 70 % d'entre eux sont situés dans le cortex cérébral. La plupart des neurones sont présents dès la naissance ou peu de temps après. Comme le cerveau continue à grossir après la naissance, le nombre et la complexité des connexions interneuronales augmente.

Différents types cellulaires : neurones et cellules gliales

Le neurone

L'unité fonctionnelle du système nerveux est une cellule hautement spécialisée, excitable, appelée cellule nerveuse ou **neurone**. Les neurones sont généralement constitués de trois éléments principaux (Figures 8-3 et 8-4) : (1) un **corps cellulaire** ou **soma**, (2) des **dendrites** et (3) un **axone**.

Le soma contient le noyau entouré de cytoplasme (également appelé **péricaryon** ; Gr. *peri*, autour ; *karyon*, noyau).

Les dendrites sont des expansions qui naissent du soma à la manière de multiples branches d'arbre, formant dans leur ensemble l'**arborisation dendritique**. L'intégralité de la surface des dendrites est recouverte de petites protrusions appelées **épines dendritiques**. Les épines dendritiques établissent de nombreuses connexions synaptiques axoniques, comme nous le verrons plus loin (voir Figure 8-7).

Les neurones possèdent un **axone unique** naissant du soma au niveau du **cône d'implantation de l'axone** et s'achevant par une arborisation terminale appelée autrefois **télodendrie**. Chaque branche finale de l'arborisation terminale possède une extrémité renflée, le **bouton terminal** ou **bouton synaptique**.

Il faut remarquer que bien que les dendrites et les axones se ramifient intensément, les axones se ramifient à leur extrémité distale (télodendrie) alors que les dendrites représentent les multiples extensions du soma ou corps cellulaire.

La membrane superficielle du soma et de l'arbre dendritique est spécialisée dans la **réception** et l'**intégration** de l'information, tandis que l'axone est spécialisé dans la **transmission** de l'information sous forme d'un potentiel d'action ou d'un influx nerveux.

Différents types de neurones

On distingue plusieurs types de neurones en fonction du **nombre** et de la **longueur des expansions naissant du soma** (Figure 8-5) :

En fonction du nombre d'expansions, on peut classer les neurones en :

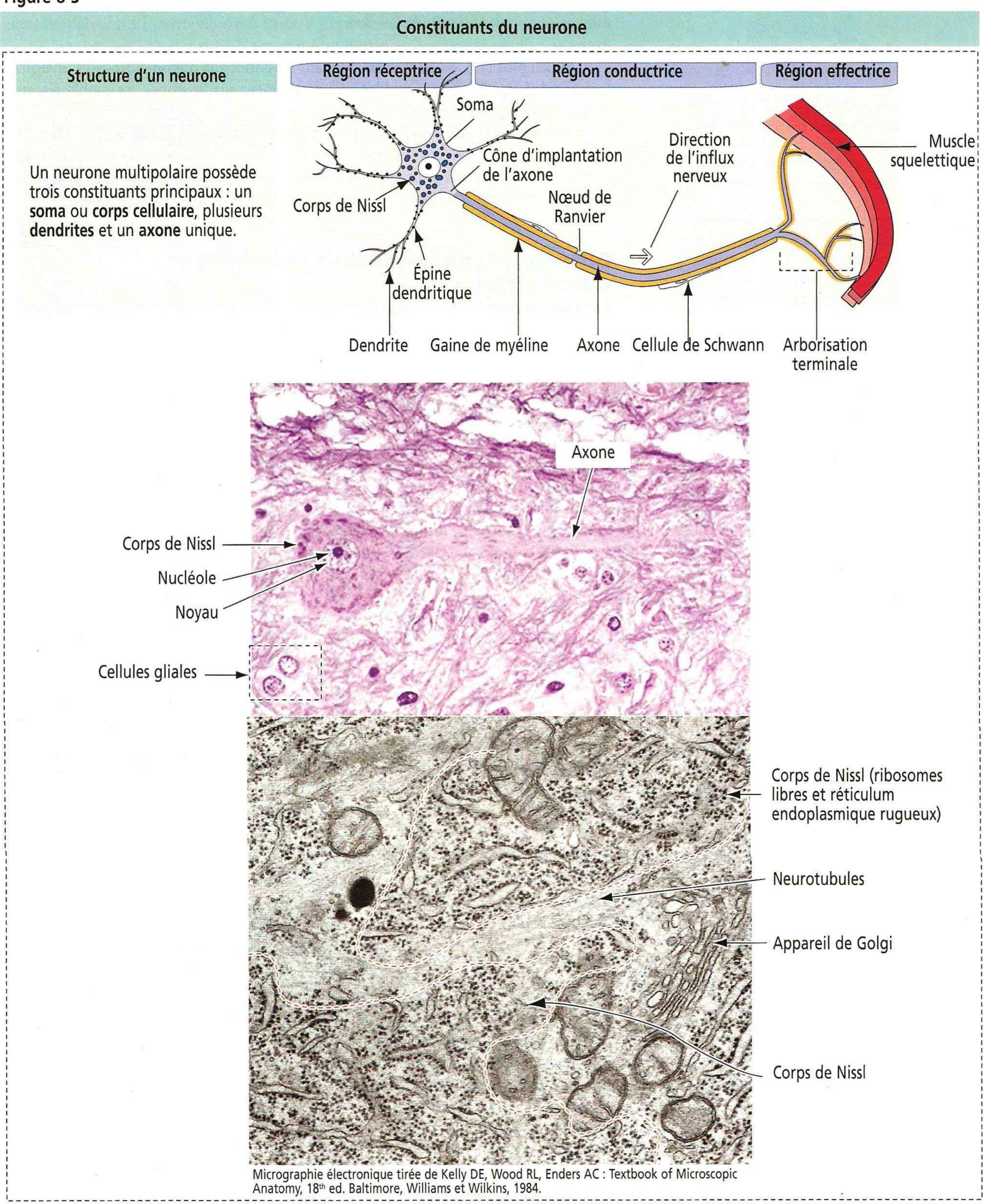
1. **Neurones multipolaires**, qui possèdent de **multiples expansions** provenant d'un soma de forme polygonale. Les expansions comprennent un axone unique et plusieurs dendrites. Les neurones multipolaires sont les plus nombreux du système nerveux. Les cellules pyramidales du cortex cérébral, les cellules de Purkinje et les neurones du cortex cérébelleux en sont des exemples typiques.

2. Les **neurones bipolaires** possèdent **deux expansions**. Ils sont caractéristiques des systèmes vestibulaire, optique et auditif.

3. Les **neurones pseudo-unipolaires** ne possèdent qu'une **courte expansion** naissant du corps cellulaire et sont situés dans les ganglions sensoriels des nerfs crâniens et spinaux. Embryologiquement, les neurones pseudo-unipolaires dérivent de neuroblastes bipolaires dont les deux expansions neuronales fusionnent au cours du développement (d'où le préfixe pseudo-).

En fonction de la **longueur de** l'**axone par rapport à l'arbre dendritique**, les neurones multipolaires peuvent être subdivisés en : (1) neurones de **type I de Golgi**, lorsque l'axone s'étend au-delà de l'arbre dendritique, et (2) neurones de **type II de Golgi**, lorsque l'axone se termine tout près du corps cellulaire et ne dépasse pas les limites de l'arbre dendritique. Par définition, les cellules pyramidales et les cellules de Purkinje peuvent être considérées comme des neurones de type I de Golgi. Les petites **cellules en étoile** du cortex cérébral sont des cellules de Golgi de type II.

Figure 8-3



Micrographie électronique tirée de Kelly DE, Wood RL, Enders AC : Textbook of Microscopic Anatomy, 18th ed. Baltimore, Williams et Wilkins, 1984.

Nomenclature des groupes de neurones et d'axones

Dans le SNC, les neurones reliés fonctionnellement et structurellement forment des agrégats appelés **noyaux**. À l'intérieur d'un noyau et entre les corps cellulaires des neurones, on trouve une région appelée **neuropile**. Le terme neuropile désigne une zone contenant des dendrites tassées les unes contre les autres, des ramifications axoniques avec de nombreuses synapses et des cellules gliales.

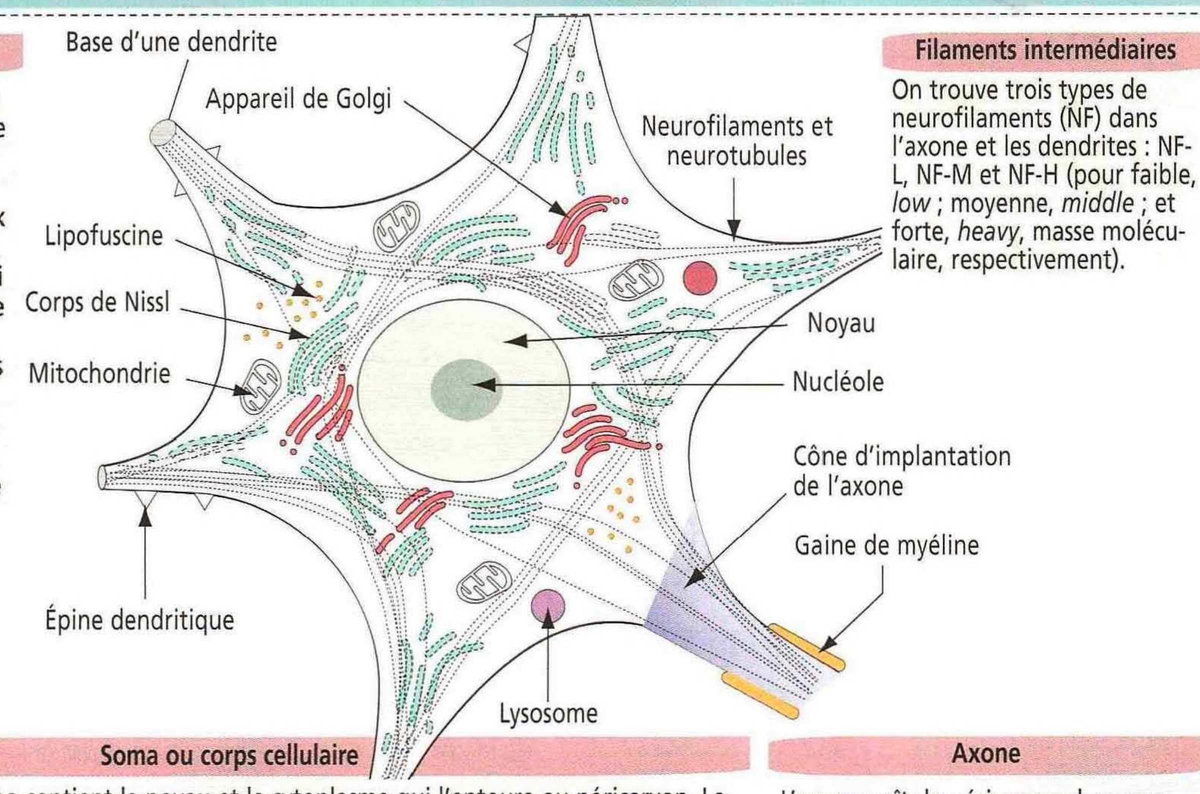
Figure 8-4

Constituants du neurone

Dendrites

L'arbre dendritique est le site de réception primaire de l'information synaptique. La surface dendritique de nombreux neurones est hérissée d'**épines dendritiques** qui augmentent la surface de la région synaptique.

De grandes quantités de neurotubules et neurofilaments ainsi que de composants du réticulum endoplasmique rugueux (corps de Nissl) peuvent s'étendre à la base de la dendrite.



Filaments intermédiaires

On trouve trois types de neurofilaments (NF) dans l'axone et les dendrites : NF-L, NF-M et NF-H (pour faible, *low* ; moyenne, *middle* ; et forte, *heavy*, masse moléculaire, respectivement).

Soma ou corps cellulaire

Le corps cellulaire ou soma contient le noyau et le cytoplasme qui l'entoure ou péricaryon. Le soma, centre trophique du neurone, contient des organites pour la synthèse de protéines, de phospholipides et d'autres macromolécules. Un fait caractéristique du péricaryon est l'**abondance des ribosomes**, libres ou associés au réticulum endoplasmique. Sur des préparations observées au microscope optique, utilisant une coloration des acides nucléiques (basophilie), ces structures apparaissent sous forme de volumineux amas ou **corps de Nissl**. On trouve également un **appareil de Golgi** bien développé et de nombreuses mitochondries dans le péricaryon. Les **neurotubules** et les **neurofilaments** en sont des éléments spécifiques. Ces composants du cytosquelette s'étendent à travers le péricaryon dans les prolongements dendritiques et axoniques. Des lysosomes et des granulations de lipofuscine, un pigment jaunâtre, sont également présents. Le noyau est habituellement volumineux, avec une chromatine dispersée (euchromatine) et un ou plusieurs nucléoles proéminents.

Axone

L'axone naît du péricaryon dans une zone dépourvue de corps de Nissl, le cône d'implantation de l'axone. Le segment initial de l'axone est le site de la genèse du potentiel d'action, la zone « gâchette ». Contrairement à celui des dendrites qui s'effile progressivement, le *diamètre de l'axone reste constant sur* toute sa longueur. Dans les axones myélinisés, une gaine de myéline s'étend depuis la partie initiale jusqu'à l'arborisation terminale. De nombreux axones possèdent des ramifications collatérales.

Des amas de neurones disposés en couche forment un **stratum** ou **lamine** (cortex cérébral). Les groupes de neurones disposés longitudinalement s'appellent des **cordons**.

Les **faisceaux d'axones** du SNC sont appelés **troncs**, **fascicules** (**faisceaux**) ou **lemniscus** (voies optiques, par exemple).

Dans le SNP, un groupe de neurones forme un **ganglion**. Un ganglion peut être **sensoriel** – ganglions de la racine dorsale ou ganglion trigéminé — ou **moteur** — ganglions viscéromoteurs ou autonomes. Les **axones provenant d'un ganglion** s'organisent en **nerfs**, **rameaux** ou **racines**.

Terminaisons synaptiques et synapses

La **terminaison synaptique** (Figure 8-6) est spécialisée dans la transmission d'un message chimique en réponse à un potentiel d'action. La **synapse** est la jonction entre la **terminaison présynaptique** d'un axone et une surface réceptrice **membranaire post-synaptique**, en général une dendrite.

Les préfixes **pré-** et **post-** se réfèrent à la direction de la transmission synaptique : (1) Le terme « **présynaptique** » désigne le côté assurant la transmission (en général, axonique). (2) L'adjectif « **post-synaptique** » désigne le côté de la réception (habituellement dendritique ou somatique, parfois axonique). Les membranes pré- et post-synaptiques sont séparées par un espace : la **fente synaptique**. Un matériel dense revêt les faces internes de ces membranes : les **densités pré- et post-synaptiques**.

Figure 8-5

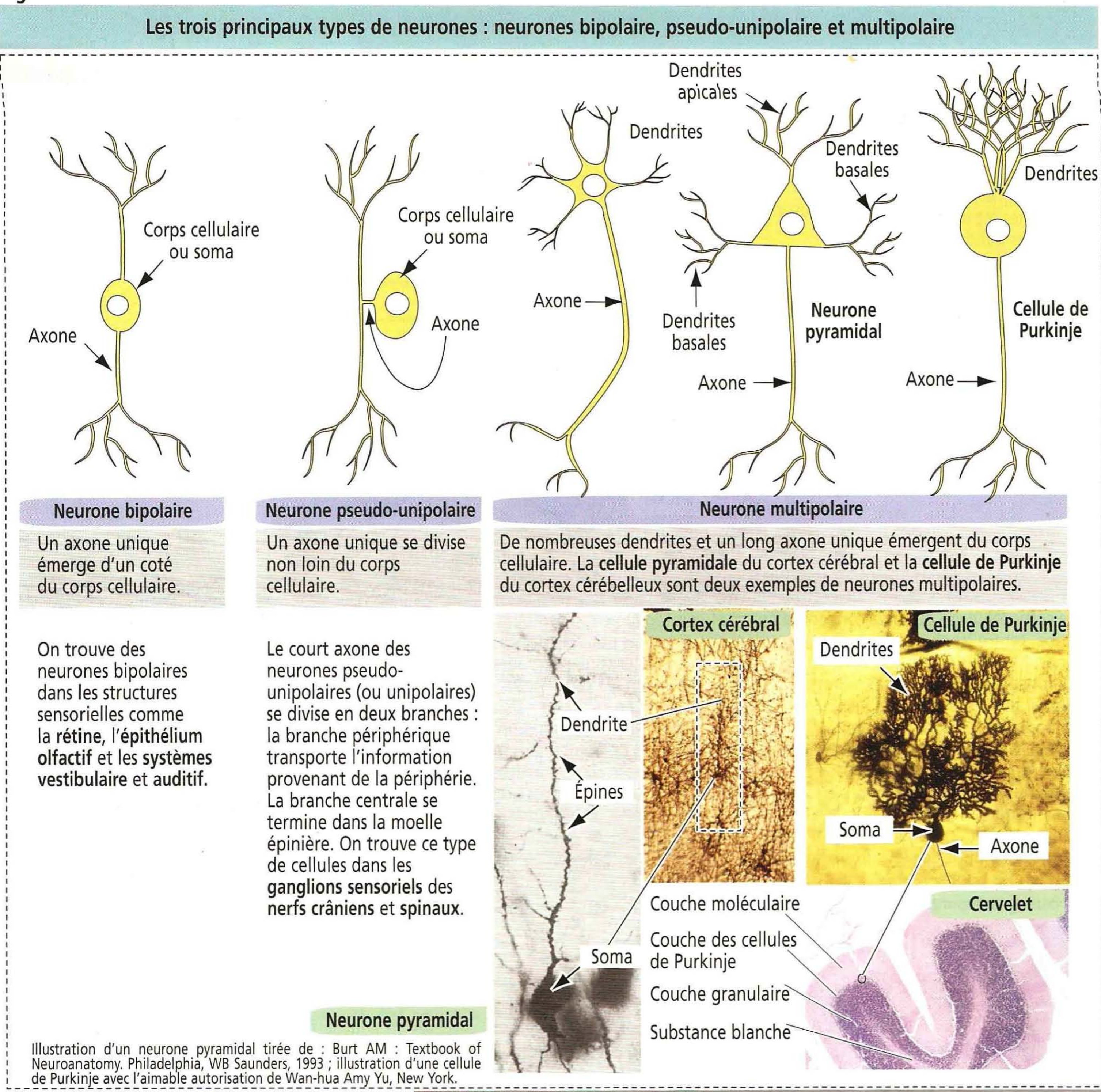


Illustration d'un neurone pyramidal tirée de : Burt AM : Textbook of Neuroanatomy. Philadelphia, WB Saunders, 1993 ; illustration d'une cellule de Purkinje avec l'aimable autorisation de Wan-hua Amy Yu, New York.

Les terminaisons présynaptiques contiennent un grand nombre de vésicules limitées par une membrane (de 40 à 100 nm de diamètre), les **vésicules synaptiques**. Chaque vésicule synaptique contient un **neurotransmetteur**. Dans les terminaisons présynaptiques, on trouve également des mitochondries, des composants du réticulum endoplasmique lisse, des microtubules et quelques neurofilaments.

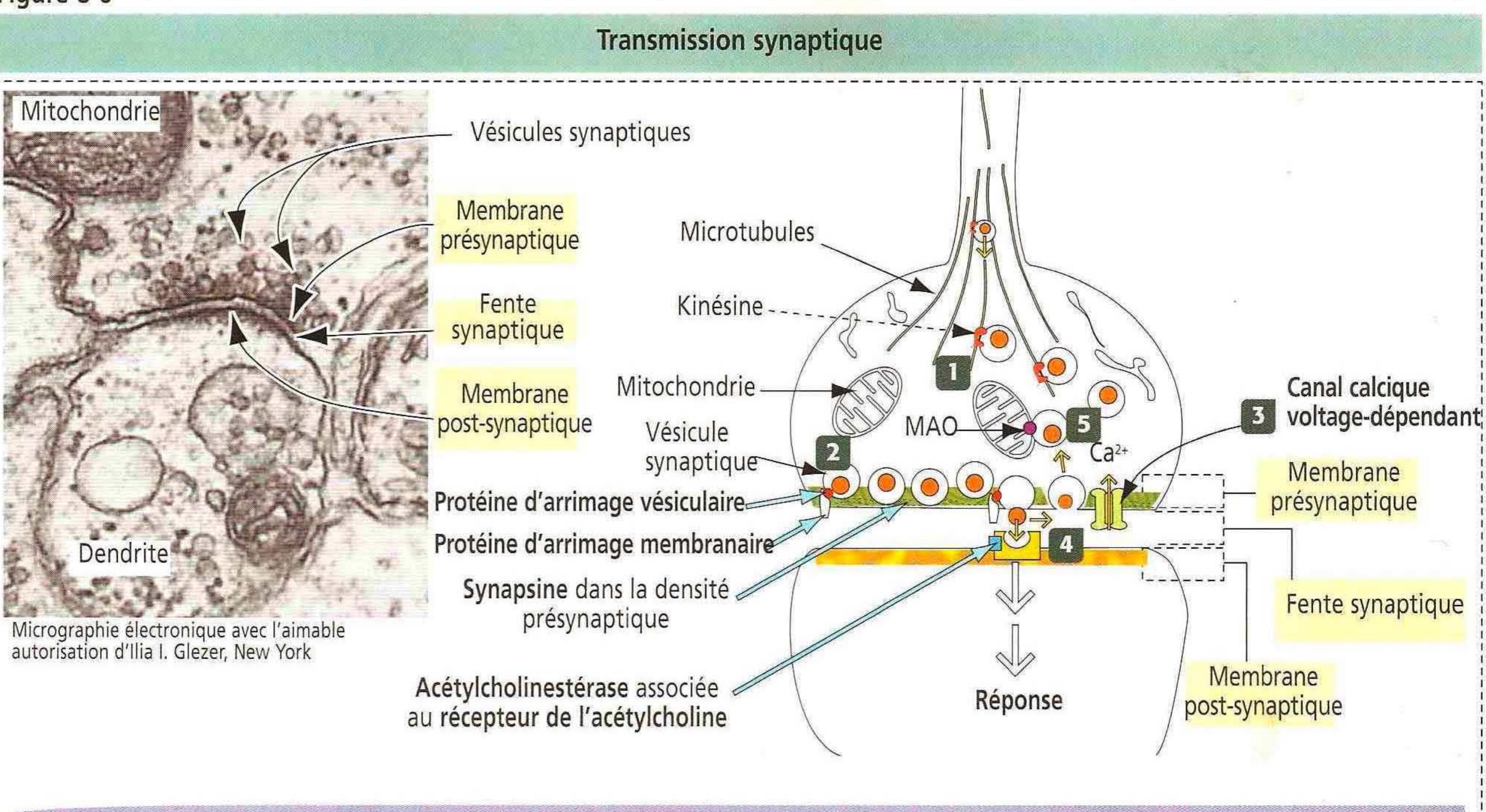
On classe les synapses selon leur **localisation par rapport au neurone post-synaptique**. Par exemple (Figure 8-8) :

1. Dans les synapses **axo-épineuses**, l'axone se termine en face d'une épine dendritique.
2. Dans les synapses **axo-dendritiques**, l'axone se termine en face d'une dendrite.
3. Dans les synapses **axo-somatiques**, l'axone se termine en face du soma d'un neurone.
4. Dans les synapses **axo-axoniques**, l'axone se termine sur une autre terminaison axonique.

Application clinique : transport axonique du virus de la rage

Le rôle du cytosquelette et des protéines motrices (kinésine et dynéine cytoplasmique ; voir Figure 8-7) de l'axone a été étudié dans la partie consacrée au Cytosquelette du

Figure 8-6



Micrographie électronique avec l'aimable autorisation d'Ilia I. Glezer, New York

Mécanisme chimique de la transmission synaptique

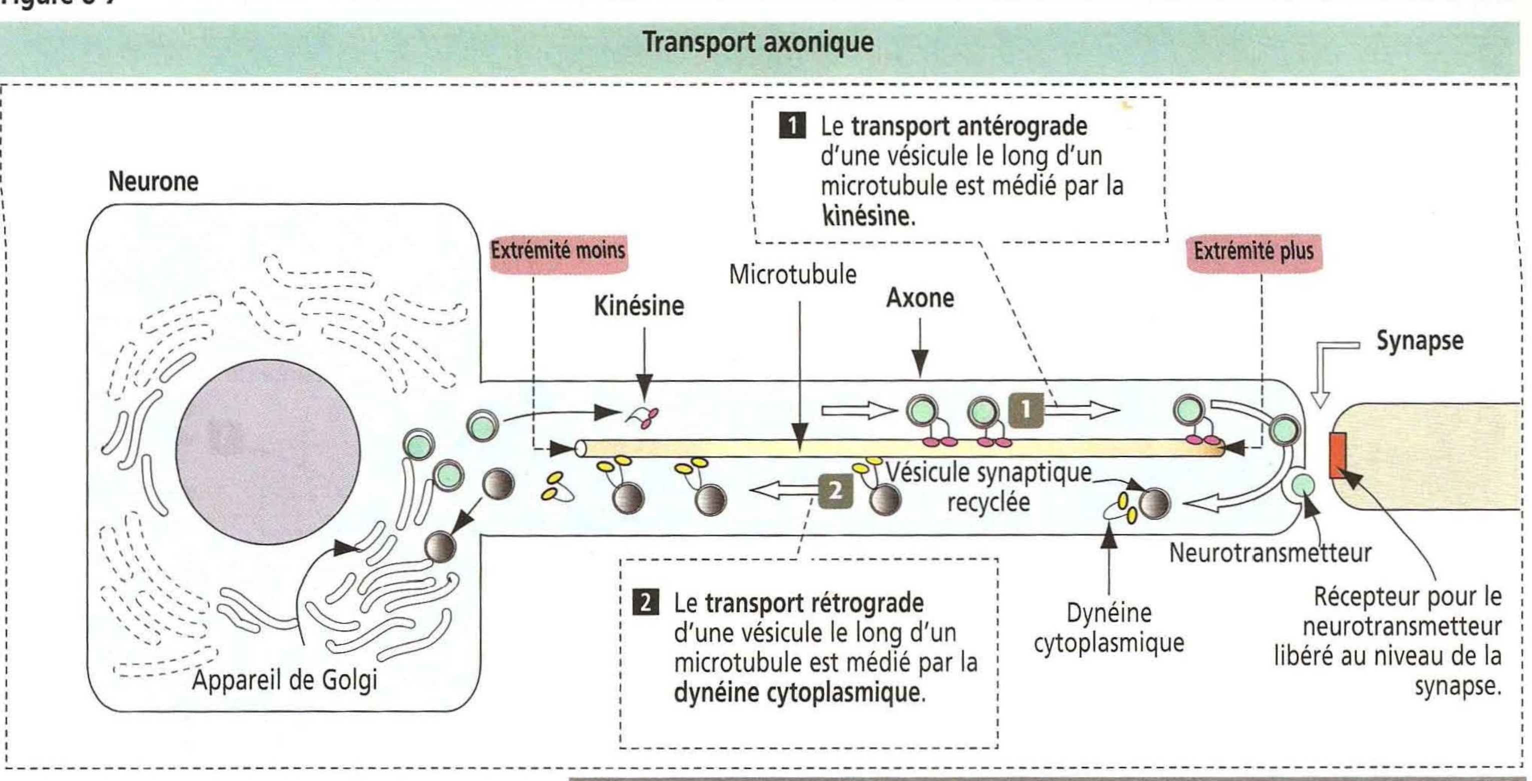
1 Les messagers chimiques neuronaux (acétylcholine, glutamate, acide γ-aminobutyrique [GABA] et autres) sont stockés dans les vésicules synaptiques et cheminent vers la terminaison synaptique par transport antérograde (médié par la kinésine).
2 La membrane d'une vésicule synaptique contient des **protéines d'arrimage vésiculaires** qui se fixent sur des **protéines d'arrimage membranaires** de la membrane présynaptique (riche en filaments de **synapsine**).
3 La dépolarisation de la terminaison axonique aboutit à l'apport d'une forte concentration de Ca^{2+} à l'intérieur de la terminaison par un **canal calcique voltage-dépendant**. Cet afflux de Ca^{2+} induit l'exocytose de la vésicule synaptique.
4 Le messager chimique libéré dans la fente synaptique se fixe sur un récepteur (cholinergique ou adrénergique) de la membrane post-synaptique pour transmettre l'information.
Le messager chimique est dégradé enzymatiquement dans la fente synaptique (acétylcholine par l'acétylcholinestérase) ou **5** recapté par endocytose médiée par un récepteur (noradrénaline) et dégradé par la monoamine-oxydase (MAO), une enzyme mitochondriale.

Chapitre 1, Épithélium. Nous allons à présent étendre la discussion en insistant sur le transport bidirectionnel des molécules le long de l'axone : **transport axonique antérograde** de neurotransmetteurs, **médié par la kinésine** — à partir du corps cellulaire, vers la terminaison de l'axone, et **transport axonique rétrograde** de facteurs de croissance et de composants de la terminaison axonique recyclés **médié par la dynéine cytoplasmique** — de la partie terminale de l'axone vers le corps cellulaire.

Le transport axonique joue un rôle important dans la pathogénie des maladies infectieuses neurologiques. Par exemple, le **virus de la rage**, introduit dans l'organisme par la morsure d'un animal infecté, se réplique dans le tissu musculaire pendant 2 à 16 semaines ou davantage. Après s'être fixées au **récepteur de l'acétylcholine**, les particules virales sont mobilisées par **transport axonique rétrograde** vers le corps cellulaire des neurones innervant le muscle atteint. Le virus rabique continue à se répliquer à l'intérieur des neurones infectés et les virions, qui se répandent par bourgeonnement, sont internalisés par les terminaisons des neurones adjacents. La dissémination du virus rabique atteint alors le SNC. À partir du SNC, le virus chemine par **transport axonique antérograde** le long des nerfs périphériques jusqu'aux glandes salivaires. Le virus, présent dans la salive, peut être transmis par morsure. Des **spasmes douloureux des muscles laryngo-pharyngés responsables de la déglutition** provoquent une hydrophobie (aversion pour l'eau).

Le transport axonique rétrograde vers le SNC de la **toxine tétanique** — une protéase produite par la forme sporale végétative de la bactérie *Clostridium tetani* ayant pénétré

Figure 8-7



Libération des neurotransmetteurs

L'arrivée d'influx nerveux entraîne des modifications focales du **potentiel de repos de la membrane** du neurone qui s'étend sur l'ensemble de la membrane des dendrites et du soma.

L'information se propage le long des expansions sous forme d'une excitation électrique (**dépolarisation**) générée à travers la membrane cellulaire.

Lorsque le potentiel de repos membranaire diminue, un **niveau de seuil** est atteint, les **canaux calciques voltage-dépendants** s'ouvrent, le Ca^{2+} pénètre dans la cellule et le potentiel de repos s'inverse : l'intérieur de la cellule devient positif par rapport à l'extérieur.

En réponse à cette inversion, les **canaux sodiques** se ferment et restent fermés pendant 1 à 2 msec (**période réfractaire**). La dépolarisation provoque également l'ouverture des **canaux potassiques** permettant au K^+ de quitter la cellule, repolarisant ainsi la membrane.

Les contacts de neurone à neurone, ou **synapses,** sont spécialisés dans la transmission unilatérale de l'excitation. La communication interneuronale a lieu au niveau de la **jonction synaptique**, zone de communication spécialisée située entre la terminaison axonique d'un neurone et la dendrite de l'autre.

Lorsque le potentiel d'action atteint la terminaison de l'axone, un messager chimique, ou **neurotransmetteur,** est libéré pour provoquer une réponse appropriée.

dans une plaie — bloque la libération de médiateurs inhibiteurs au niveau des synapses spinales. La contraction spastique des muscles de la mâchoire (appelée **trismus**), des réflexes amplifiés et une difficulté à respirer sont les signes cliniques caractéristiques de la maladie.

La névroglie, « tissu conjonctif » du SNC

Les cellules gliales (Gr. *glia*, colle) sont plus nombreuses que les neurones et conservent la propriété de proliférer. La plupart des tumeurs cérébrales, bénignes ou malignes, sont d'origine gliale. Lorsque le SNC est lésé, les cellules gliales se mobilisent, nettoient les débris et forment un rempart autour de la zone atteinte, laissant derrière elles une « cicatrice gliale » (gliose), qui interagit avec la régénération neuronale.

Les cellules gliales comprennent (1) les **astrocytes** (Figure 8-9), dérivés du **neuroectoderme**, (2) les **oligodendrocytes** (Figure 8-10), également dérivés du **neuro-ectoderme**, et (3) les **cellules de la microglie** (Figure 8-15), dérivées du **mésoderme.**

Contrairement aux neurones, les cellules gliales ne propagent pas de potentiels d'action et leurs prolongements ne reçoivent ni ne transmettent de signaux électriques. La **fonction des cellules gliales est de fournir aux neurones un support structural et de maintenir les conditions locales nécessaires à leurs fonctions.**

Astrocytes

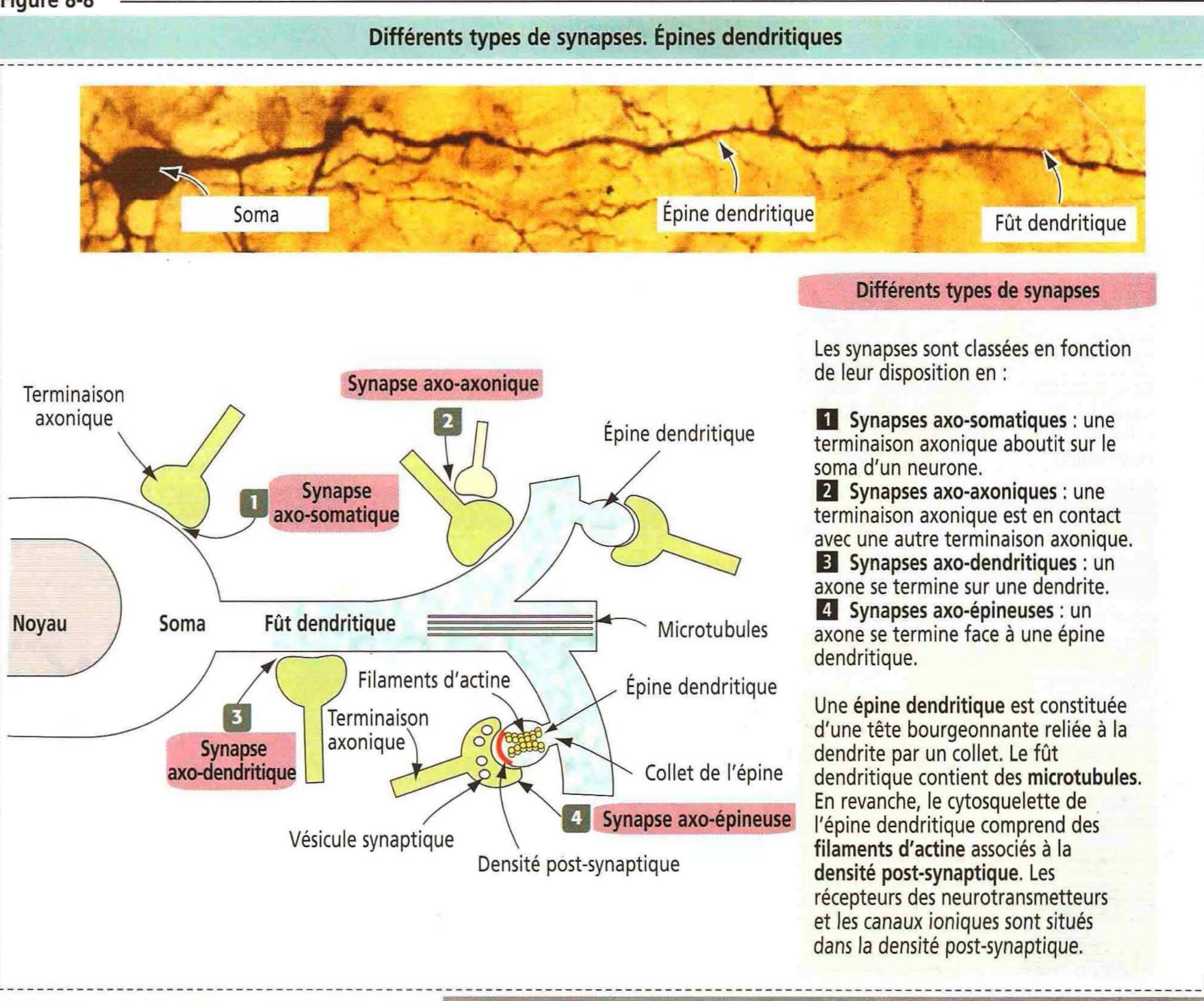
Les astrocytes, présents dans le SNC, se répartissent en deux catégories : (1) les **astrocytes fibreux** et (2) les **astrocytes protoplasmiques.**

Les **astrocytes fibreux** prédominent dans la **substance blanche** et possèdent de longs prolongements fins peu ramifiés. Les **astrocytes protoplasmiques** résident principalement dans la **substance grise** et ont de courts prolongements avec de nombreuses ramifications courtes. Les extrémités des prolongements astrocytaires sont appelées **pieds astrocytaires** (Figure 8-9).

L'une des caractéristiques des astrocytes est la présence d'un grand nombre de **filaments gliaux** (**protéine gliale fibrillaire acide, GFAP**, une classe de filaments intermédiaires étudiée dans le Chapitre 1, Épithélium, Le cytosquelette). La protéine gliale fibrillaire acide est un marqueur fiable pour identifier les astrocytes en immunohistochimie. Les noyaux des astrocytes sont volumineux, ovalaires et faiblement colorés.

La plupart des capillaires du cerveau et de la face interne de la pie-mère sont complètement entourés de **pieds astrocytaires** (voir Figure 8-9) formant la ***glia limitans*** (également appelée membrane limitante gliale). L'association étroite d'astrocytes avec les capillaires cérébraux suggère leur rôle dans la régulation du métabolisme cérébral.

Figure 8-8



Les astrocytes entourent les neurones et leurs prolongements dans des régions dépourvues de gaine de myéline, et forment la matrice structurale du système nerveux.

Oligodendrocytes et cellules de Schwann : myélinisation

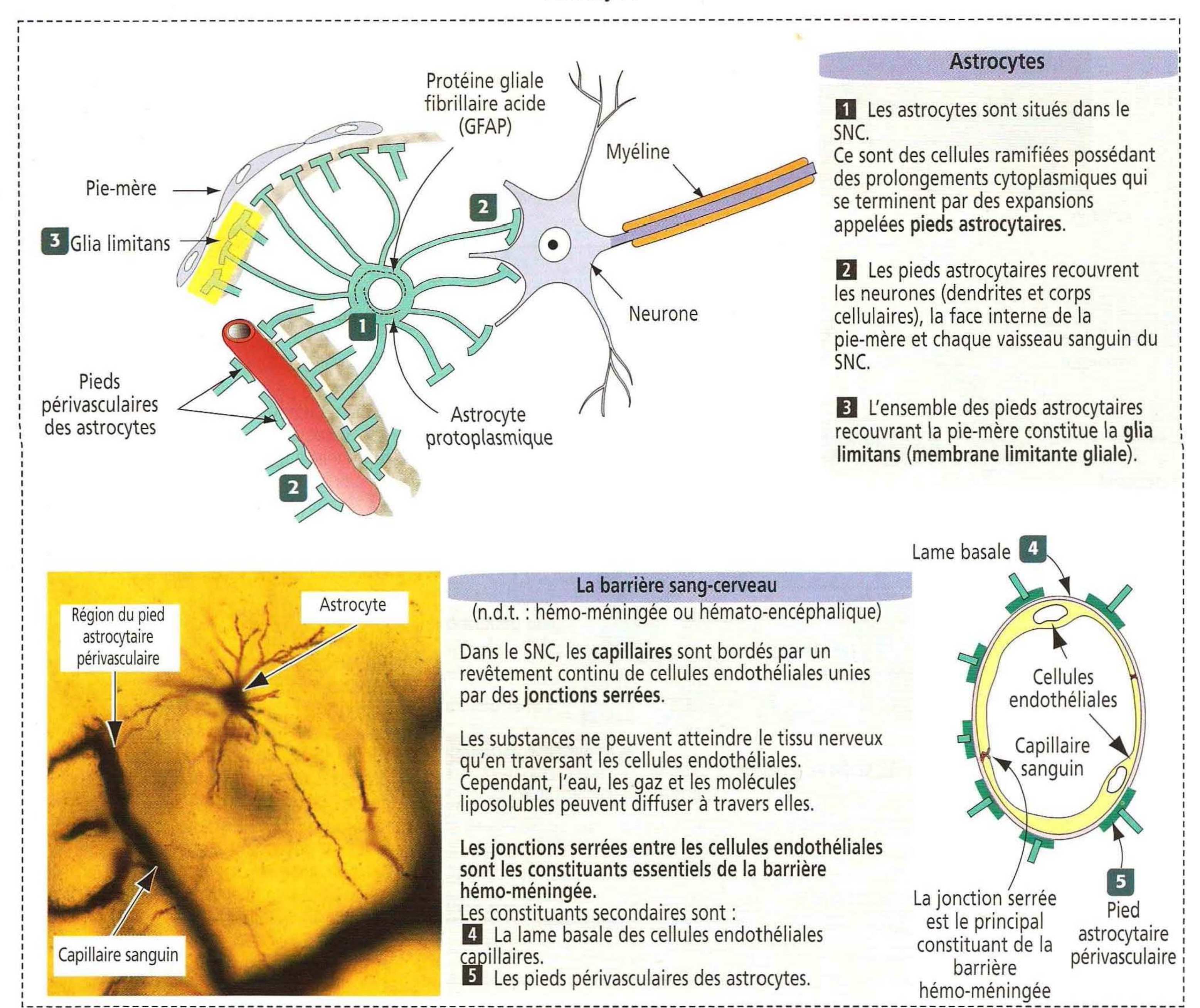
Les oligodendrocytes sont plus petits que les astrocytes et leurs noyaux sont irréguliers et intensément colorés. Leur cytoplasme contient un appareil de Golgi bien développé, d'abondantes mitochondries et un grand nombre de microtubules. L'une des fonctions des oligodendrocytes est la **myélinisation de l'axone.**

Les prolongements des oligodendrocytes enveloppent les axones autour desquels ils forment un manchon protecteur en forme de gaine (voir Figure 8-10). **La formation de cette gaine est identique à celle constituée par les cellules de Schwann autour des nerfs périphériques.**

Les gaines de myéline s'étendent de la partie initiale de l'axone jusqu'à l'extrémité terminale de leurs ramifications. Les segments de myéline formés par les prolongements d'un oligodendrocyte individuel sont appelés **segments internodaux**. Les espaces périodiquement retrouvés entre les segments internodaux sont les **nœuds de Ranvier.**

Un oligodendrocyte unique possède de nombreux prolongements et peut former 40 à 50 segments internodaux. Les nœuds de Ranvier sont des segments dénudés de l'axone situés entre deux segments internodaux de myéline. Cette région contient une forte concentration de canaux sodiques voltage-dépendants, essentiels à la **conduction saltatoire** du potentiel d'action. Au cours de la conduction saltatoire des axones myélinisés, le **potentiel d'action** « saute » d'un nœud à l'autre.

Figure 8-9



Lors de la formation de la gaine de myéline, un prolongement cytoplasmique de l'oligodendrocyte s'enroule autour de l'axone et, après un tour complet, la face externe de la membrane gliale se retrouve en contact avec elle-même, formant le **mésaxone interne** (Figure 8-11).

Tandis que le processus d'enroulement de l'oligodendrocyte autour de l'axone se poursuit, les faces externes de la membrane fusionnent pour former la première **ligne intrapériodique**. En même temps, le cytoplasme est chassé de l'espace intracellulaire (comme l'est la pâte dentifrice d'un tube) et les faces cytoplasmiques fusionnent pour former la première **ligne dense**.

L'enroulement se poursuit jusqu'à ce que l'axone soit revêtu d'un grand nombre d'épaisseurs. La fusion alternée des faces cytoplasmiques et externes de la membrane se traduit par une double spirale interdigitée (Figure 8-11), l'une de **lignes intrapériodiques** (fusion des faces externes avec persistance d'un espace extracellulaire), et l'autre de **lignes denses majeures** (fusion des faces cytoplasmiques).

La ligne dense s'interrompt lorsque les faces membranaires se séparent pour enfermer le cytoplasme à la surface de la gaine (**languette**) et la ligne intrapériodique se termine à l'endroit où la languette s'écarte de la gaine. Sur les coupes longitudinales de fibres nerveuses myélinisées, on observe des **incisures de Schmidt-Lanterman**. Elles correspondent aux zones de cytoplasme de cellule de Schwann résiduel dans le SNP.

Au niveau où la gaine de myéline côtoie la région du nœud de Ranvier, un anneau de cytoplasme supplémentaire sépare les faces cytoplasmiques de la membrane cellulaire.

Ces languettes établissent un contact avec l'axolemme, la membrane superficielle de l'axone, dans la région paranodale. L'axone se ramifie en branches collatérales au niveau d'un nœud de Ranvier.

Myéline : composants lipidiques et protéiques

La composition protéique et lipidique de la myéline est quasiment identique dans le SNC et le SNP, hormis le fait que la myéline du SNP contient davantage de sphingomyéline et de glycoprotéines. Trois protéines sont particulièrement importantes (Figure 8-13) : la **protéine basique de la myéline** (MBP), la **protéine protéolipidique** (PLP) et la **protéine zéro** (P_0).

La MBP est une protéine cytosolique, liée à la membrane plasmique, présente à la fois dans la myéline du SNC et du SNP. La PLP n'existe que dans la myéline du SNC.

La protéine prédominante de la myéline du SNP est $\mathbf{P_0}$, équivalent fonctionnel de la PLP du SNC. P_0 s'étend dans l'espace extracellulaire pour établir des liaisons homophiles avec une molécule similaire de P_0 afin de stabiliser des membranes plasmiques adjacentes (voir Figure 8-13). Dans le SNC, les PLPs associées aux membranes plasmiques interagissent de la même manière et ont le même rôle stabilisant.

Figure 8-10

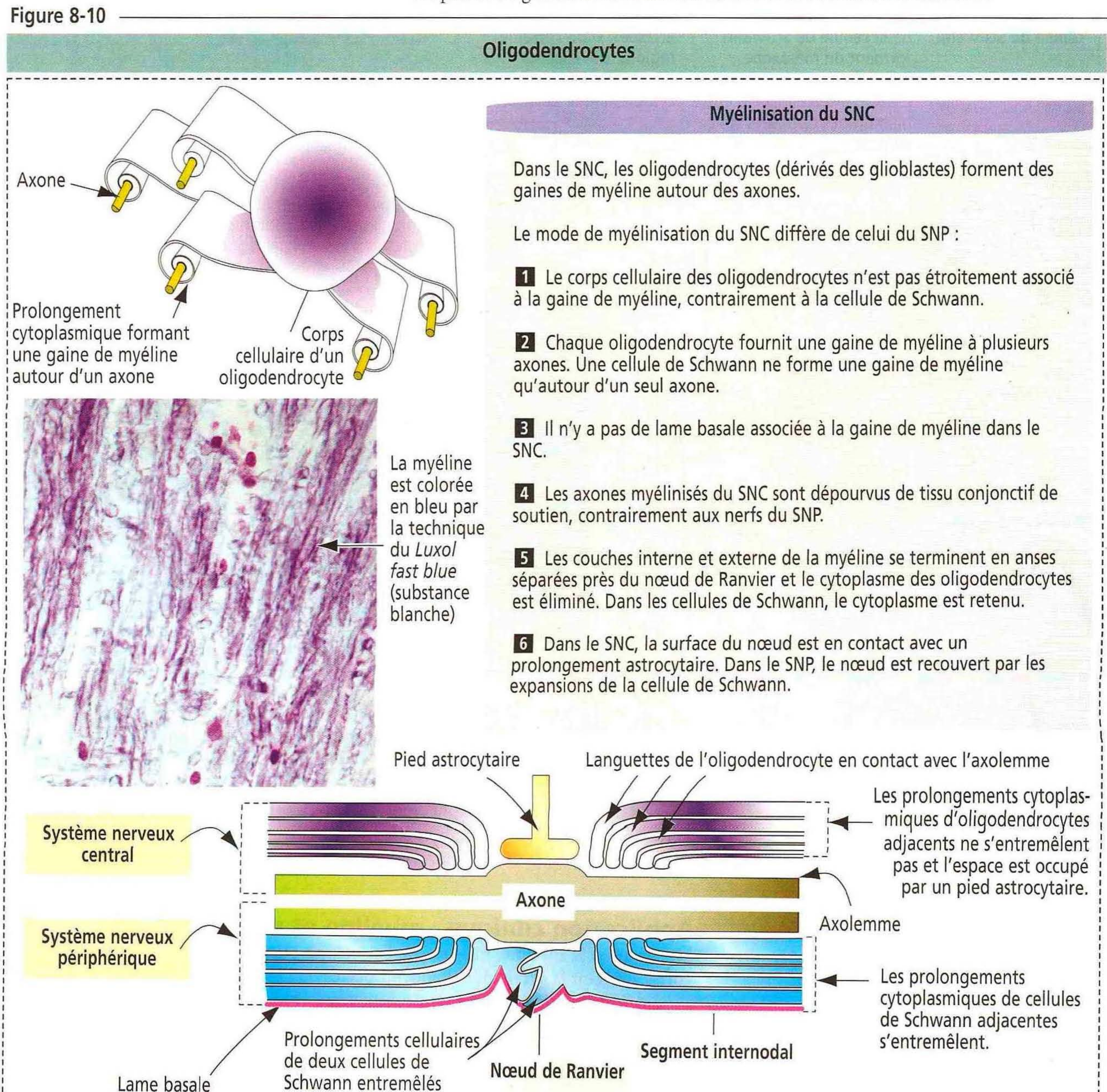


Figure 8-11

Titre figure

1 Dans le **système nerveux périphérique**, un seul axone est enfermé dans une **cellule de Schwann.**

2 La membrane plasmique d'une cellule de Schwann s'enroule en spirale autour de l'axone. Les deux parties apposées de la membrane de la cellule de Schwann forment un mésaxone interne et externe. Les espaces intercellulaires entre membranes opposées sont éliminés.

3 La spirale est plus étendue et les membranes plasmiques de la cellule de Schwann sont étroitement accolées. Dans certaines régions, des espaces inter-cellulaire et cytoplasmique persistent.

La **ligne dense majeure** (n.d.t. : ou ligne périodique) souligne l'étroite apposition des feuillets internes de la membrane plasmique d'un oligodendrocyte ou d'une cellule de Schwann.

La **ligne intrapériodique** (n.d.t. : ou ligne dense mineure) représente les feuillets externes étroitement apposés (mais non fusionnés) de la membrane plasmique enroulée en spirale d'un oligodendrocyte ou d'une cellule de Schwann. L'espace intrapériodique étroit correspond au reste de l'espace extracellulaire.

Ligne intrapériodique (apposition étroite des deux **feuillets externes**)

Ligne dense majeure (apposition étroite des deux **feuillets internes**)

Micrographies électroniques avec l'aimable autorisation de Ilya I. Glezer, New York.

Les protéines de myéline sont des antigènes puissants jouant un rôle dans des maladies auto-immunes comme la **sclérose en plaques** dans le SNC et le **syndrome de Guillain-Barré** dans le SNP.

Certains axones du SNP ne sont pas myélinisés (Figure 8-12). Une cellule de Schwann peut recevoir plusieurs axones dans des invaginations cytoplasmiques individuelles sans produire de myéline.

Application clinique : myéline et sclérose en plaques

L'intégrité de la myéline, mais pas de l'axone, est atteinte dans les **maladies démyélinisantes** affectant la **survie des oligodendrocytes** ou l'**intégrité de la gaine de myéline**.

Les maladies démyélinisantes peuvent être : (1) **immunitaires**, (2) **héréditaires**, (3) **métaboliques** ou (4) **virales**.

Les **maladies démyélinisantes d'origine immunitaire** incluent la **sclérose en plaques** et les **maladies démyélinisantes monophasiques** (**névrite optique**, par exemple).

La **sclérose en plaques** (Figure 8-14) se caractérise cliniquement par des troubles neurologiques récurrents ou progressant de façon chronique, dus à la formation de

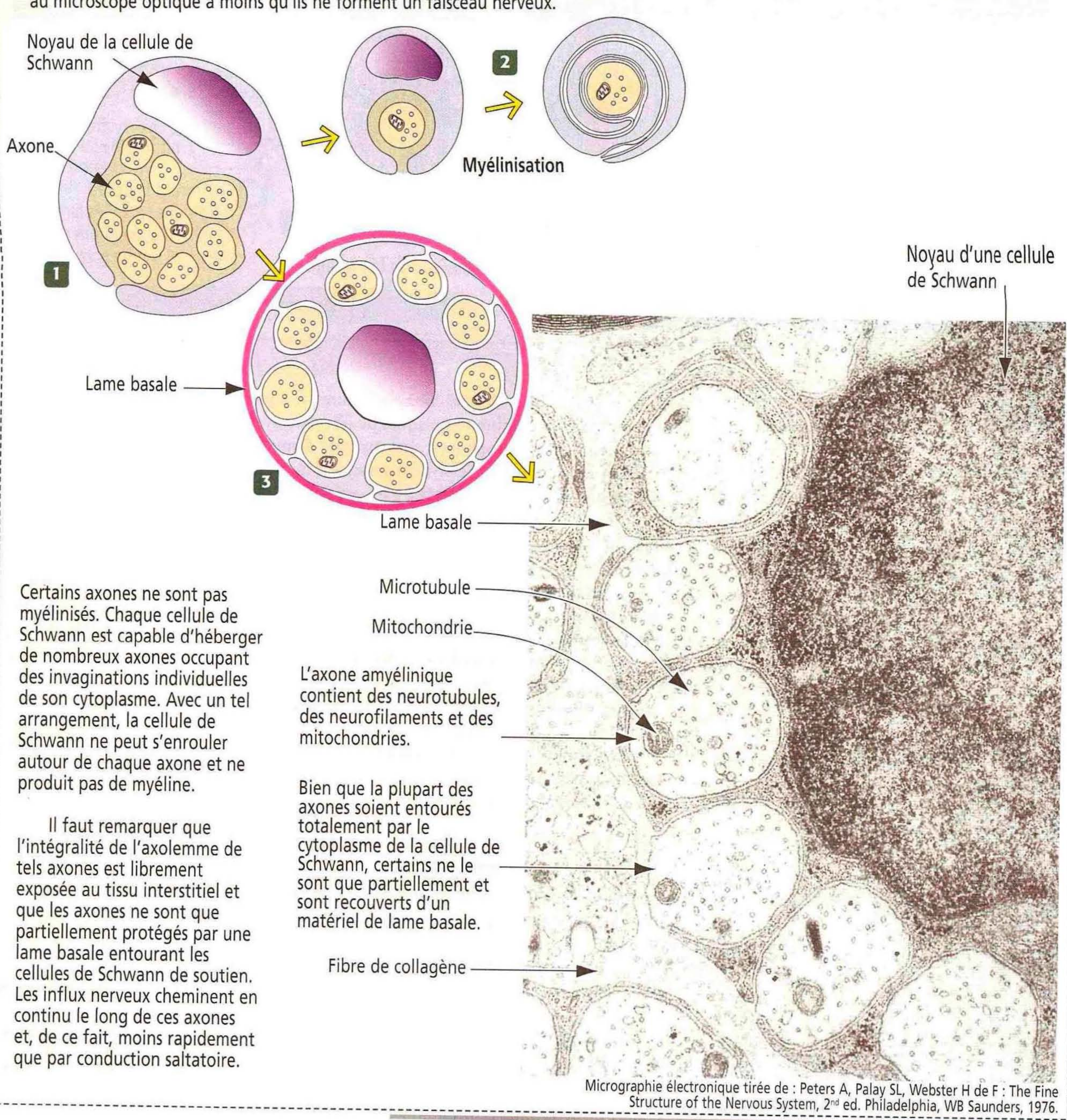
Figure 8-12

Développement des nerfs myélinisés et non myélinisés (n.d.t. : ou amyéliniques)

1 Au cours du développement, des groupes d'axones embryonnaires sont entourés par des cellules de Schwann. Les axones embryonnaires grossissent et deviennent engainés par des cellules de Schwann individuelles, et un axone ou fibre nerveuse myélinisée est constitué.

2 Les axones qui ne sont pas myélinisés restent petits et sont enfermés à l'intérieur de récessus isolés du cytoplasme de la cellule de *Schwann*.

3 Les fibres nerveuses amyéliniques comprennent la majorité des axones post-ganglionnaires provenant des ganglions autonomes et les axones des plus petits neurones des ganglions sensoriels. Les fibres nerveuses périphériques amyéliniques sont difficiles à observer au microscope optique à moins qu'ils ne forment un faisceau nerveux.



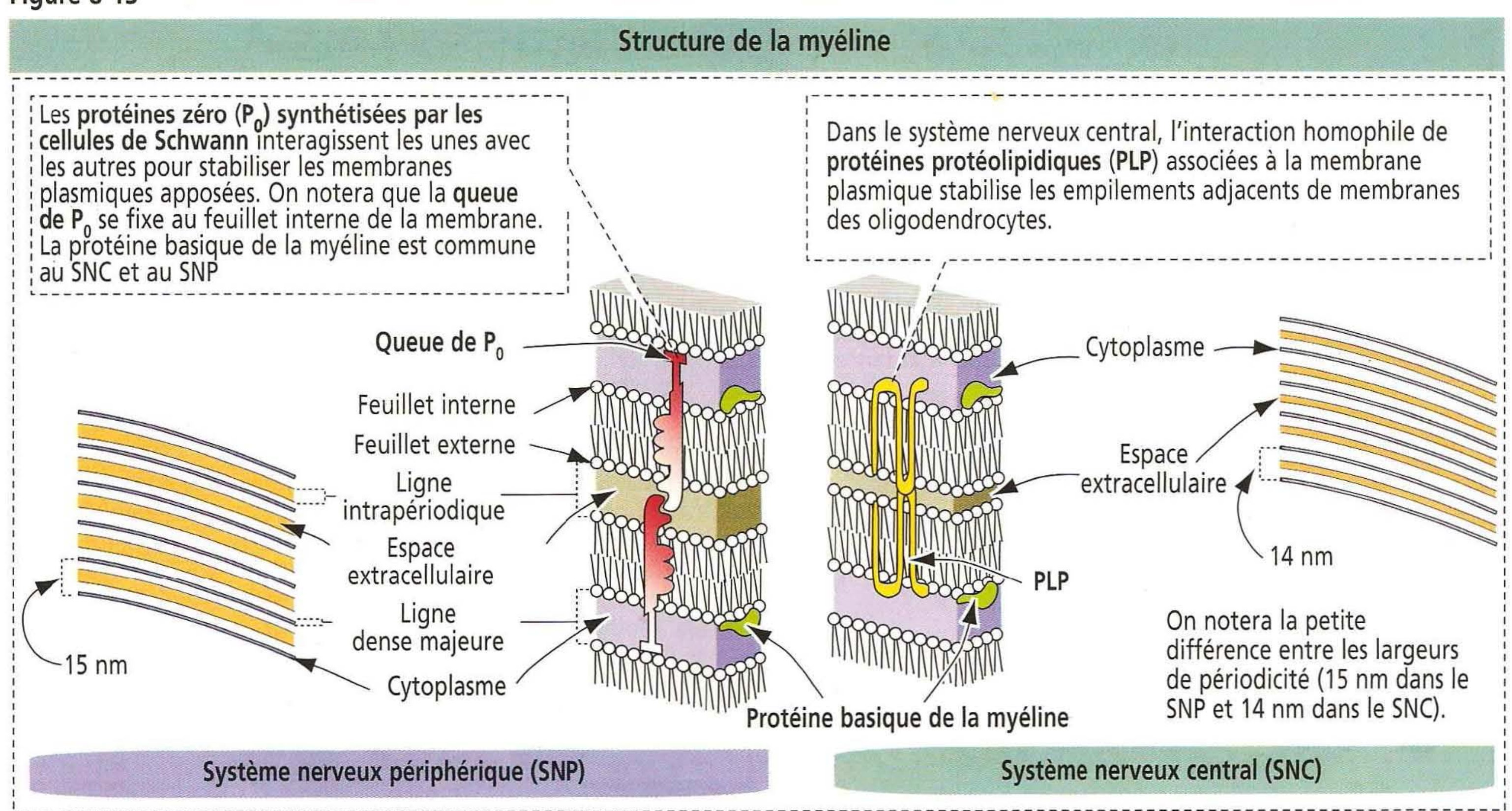
Certains axones ne sont pas myélinisés. Chaque cellule de Schwann est capable d'héberger de nombreux axones occupant des invaginations individuelles de son cytoplasme. Avec un tel arrangement, la cellule de Schwann ne peut s'enrouler autour de chaque axone et ne produit pas de myéline.

Il faut remarquer que l'intégralité de l'axolemme de tels axones est librement exposée au tissu interstitiel et que les axones ne sont que partiellement protégés par une lame basale entourant les cellules de Schwann de soutien. Les influx nerveux cheminent en continu le long de ces axones et, de ce fait, moins rapidement que par conduction saltatoire.

Micrographie électronique tirée de : Peters A, Palay SL, Webster H de F : The Fine Structure of the Nervous System, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1976.

multiples zones de démyélinisation dans le SNC, en particulier dans le **cerveau**, les **nerfs optiques** et la **moelle épinière**. L'hypothèse d'une origine immunitaire de la maladie est étayée par l'existence d'une augmentation des IgG dans le liquide céphalo-rachidien

Figure 8-13



(LCR) et d'anomalies des fonctions cellulaires T. Un signe histologique caractéristique est la présence de nombreuses plaques de fibres démyélinisées.

L'**adrénoleucodystrophie** est une **maladie démyélinisante héréditaire** dans laquelle une **démyélinisation progressive** est associée à un **dysfonctionnement du cortex surrénalien**. La forme de la maladie liée à l'X est due à une mutation d'un gène codant pour une protéine de la membrane des **péroxysomes**. Un défaut de ce gène aboutit à l'accumulation d'acides gras à très longues chaînes (*very-long-chain fatty acids*, VLCFAs) dans le sérum.

Les **maladies démyélinisantes métaboliques** incluent la **myélinolyse centropontique**, un syndrome dans lequel on observe des troubles neurologiques à la suite de la correction rapide d'une hyponatrémie chez des sujets alcooliques ou dénutris. La présence de **lésions démyélinisées symétriques dans la protubérance** en est un signe histologique caractéristique.

La **carence en vitamine B_{12}** entraîne la démyélinisation des axones du SNC (de la moelle épinière en particulier) et du SNP.

Une **démyélinisation viro-induite** s'observe dans la **leuco-encéphalopathie multifocale progressive** provoquée par une infection virale opportuniste des oligodendrocytes, chez des patients immunodéprimés.

Cellules de la microglie

Les **cellules de la microglie** (Figure 8-15) possèdent les caractéristiques suivantes :

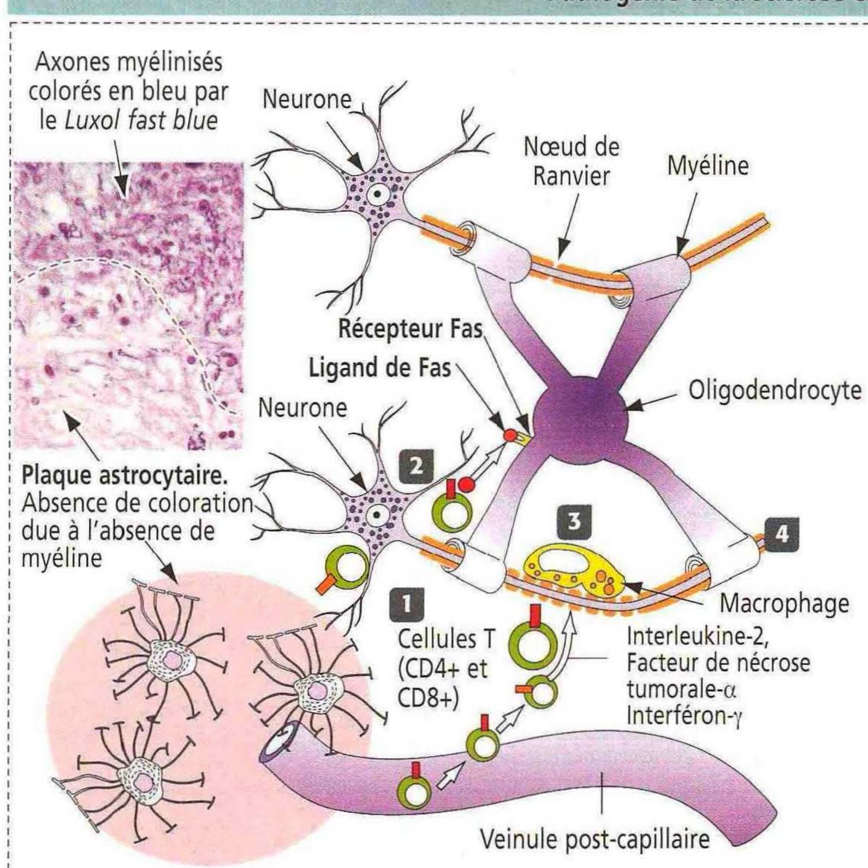
1. Elles dérivent du mésoderme et leur fonction principale est la **phagocytose**.
2. Elles sont considérées comme des agents protecteurs immuns du cerveau et de la moelle épinière.
3. Elles interagissent avec les neurones et les astrocytes et migrent vers les sites de nécrose neuronale où elles prolifèrent et phagocytent les cellules mortes.
4. Au cours de l'histogenèse de l'embryon, les cellules de la microglie mettent de côté un excès de neurones et de cellules gliales non viables, éliminés par apoptose.

Une activité microgliale substantielle a été observée dans le cerveau de patients atteints du **syndrome d'immunodéficience acquise** (SIDA). Le **virus de l'immunodéficience humaine de type 1** (VIH-1) ne s'attaque pas aux neurones mais infecte les cellules de la microglie qui produisent des cytokines toxiques pour les neurones.

La distinction entre cellules de la microglie, astrocytes et oligodendrocytes est difficile avec les techniques histologiques de routine. On utilise couramment des techniques d'immunocytochimie et d'imprégnation par l'argent pour identifier les cellules gliales.

Figure 8-14

Pathogénie de la sclérose en plaques



Sclérose en plaques

La sclérose en plaques est une maladie démyélinisante caractérisée par des épisodes de troubles neurologiques, espacés dans le **temps**, provoqués par des lésions de la substance blanche, **distinctes les unes des autres.**
Il existe deux signes histologiques caractéristiques : (1) une infiltration par des cellules inflammatoires (lymphocytes T et macrophages) à l'intérieur et autour des plaques de sclérose ; (2) des plaques d'agrégats astrocytaires.

1 Des **lymphocytes T CD8+ et CD4+**, recrutés vers les plaques de sclérose, **sécrètent des cytokines** (interleukine-2, facteur de nécrose tumorale-α et interféron-γ).

2 Les lymphocytes T sécrètent du **ligand de Fas** qui se fixe sur le **récepteur Fas** des oligodendrocytes pour déclencher leur mort cellulaire programmée.

3 Les macrophages enlèvent la myéline des axones. Les vacuoles phagocytaires des macrophages contiennent de la myéline.

4 Dans les axones démyélinisés, la conduction est bloquée.

Épendyme et plexus choroïdes

Épendyme

L'épendyme correspond à l'**épithélium cubique simple** qui recouvre la surface des ventricules cérébraux et du canal central de la moelle épinière (n.d.t. : ou canal épendymaire). L'épendyme est constitué de deux types cellulaires (Figure 8-16) : (1) les **cellules épendymaires** et (2) les **tanycytes**.

Les **cellules épendymaires** forment un épithélium cubique simple, bordant les cavités ventriculaires du cerveau et le canal central de la moelle épinière. Ces cellules se différencient à partir des **cellules germinales** ou **ventriculaires** du tube neural de l'embryon (voir Développement du système nerveux).

Le domaine apical des cellules épendymaires possède de très nombreuses **microvillosités** et un ou plusieurs cils. Les cellules épendymaires voisines sont unies par des **desmosomes**. Leur domaine basal est en contact avec les **prolongements astrocytaires.**

Les **tanycytes** sont des cellules épendymaires spécialisées munies de prolongements basaux qui s'insinuent entre les prolongements astrocytaires pour former des pieds terminaux sur les vaisseaux sanguins.

Au cours du développement, la couche cellulaire épendymaire vient au contact des méninges très vascularisées, formant la **tela choroidea** du toit des troisième et quatrième ventricules et s'étendant le long de la fissure choroïdienne des ventricules latéraux. Ces cellules se différencient en cellules sécrétoires et s'associent aux vaisseaux méningés pour former les **plexus choroïdes.**

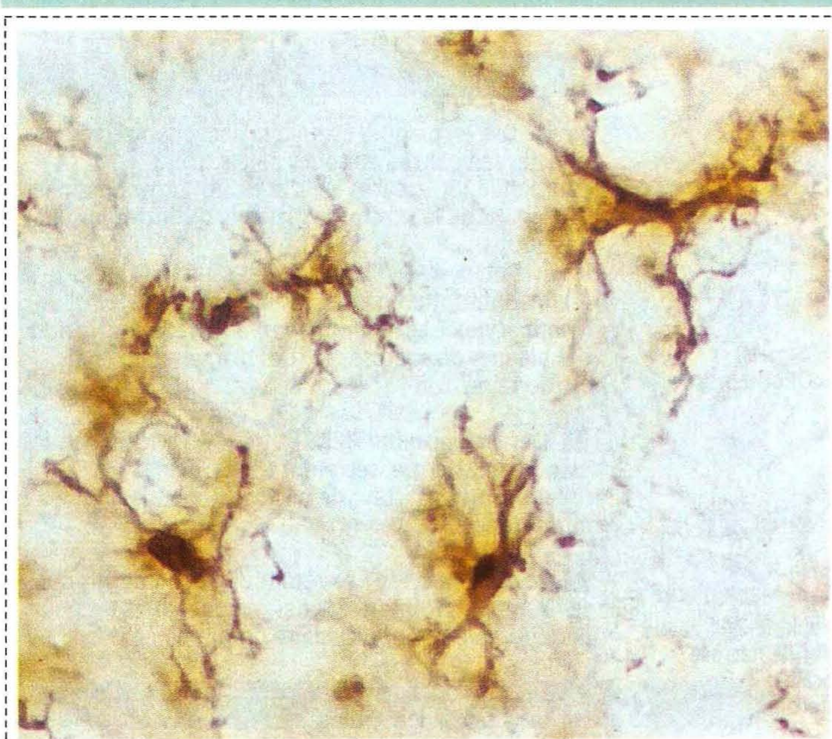
Plexus choroïdes

Les cellules des plexus choroïdes sont fortement polarisées (Figure 8-17). Leur **domaine apical** possède des microvillosités et des **jonctions serrées** unissent les cellules adjacentes. Le **domaine basolatéral** forme des replis interdigités et les cellules reposent sur une membrane basale.

Sous la lame basale, on trouve des capillaires à cellules endothéliales fenêtrées. Les macromolécules du plasma sanguin peuvent passer librement dans l'espace sous-épithélial ; cependant, elles ne peuvent passer directement dans le LCR du fait de l'existence des interdigitations très développées du domaine basolatéral et des jonctions serrées du domaine apical.

Figure 8-15

Cellules de la microglie



Préparation d'immunohistochimie, avec l'aimable autorisation de Wan-Hua Amy Yu.

Cellules de la microglie : les cellules phagocytaires du SNC

Les cellules de la microglie, les macrophages résidents du SNC, sont les premières cellules à répondre à une lésion du cerveau (sclérose en plaques ou traumatisme, par exemple).

Les cellules de la microglie produisent des facteurs **chimiotactiques** capables de **recruter des leucocytes à travers la barrière hémo-méningée à l'origine de maladies neuro-immunologiques.**
Les cellules de la microglie interagissent avec les astrocytes pour moduler l'initiation et la progression des réponses immunitaires.

La perte de l'équilibre de ce mécanisme intercellulaire aboutit à des phénomènes d'**auto-immunité** et d'**inflammation** dirigés contre le SNC.

Le liquide céphalo-rachidien (LCR)

Les plexus choroïdes des troisième et quatrième ventricules et des ventricules latéraux produisent le LCR.

Le LCR s'écoule depuis le quatrième ventricule dans le cerveau et dans l'espace médullaire sous-arachnoïdien par l'intermédiaire d'ouvertures médiane et latérales. Après avoir pénétré dans l'espace sous-arachnoïdien, le LCR quitte le SNC et rejoint la circulation sanguine, au niveau du sinus sagittal supérieur (Figure 8-18).

Le LCR protège et soutient le cerveau et la moelle épinière contre les pressions externes qui s'exercent sur le crâne ou la colonne vertébrale (effet amortisseur). De plus, le LCR permet l'élimination des déchets métaboliques grâce au drainage continu des cavités ventriculaires et de l'espace sous-arachnoïdien. Le volume de LCR varie avec le volume sanguin intracrânien. La libre communication du LCR entre les compartiments protège le système nerveux des variations de pression.

Système nerveux périphérique

Le SNP inclue tous les éléments neuronaux en dehors du cerveau et de la moelle épinière. Les nerfs périphériques sont les **nerfs crâniens** et les **nerfs spinaux** (n.d.t. : ou nerfs rachidiens).

Le SNP contient **deux types de cellules de soutien** : (1) les **cellules de Schwann**, équivalents des oligodendrocytes du SNC et (2) les **cellules satellites**, entourant les corps cellulaires des neurones dans les ganglions sensoriels et autonomes. Nous en reparlerons plus loin.

Les fibres nerveuses individuelles du SNP sont engainées par des **cellules de Schwann** (Figure 8-19). Dans les **fibres myélinisées**, une cellule de Schwann s'enroule autour d'un axone, formant un manchon de myéline analogue à celui formé par les oligodendrocytes du SNC (voir Figure 8-10). Dans les **fibres non myélinisées**, une seule cellule de Schwann enveloppe plusieurs axones (voir Figure 8-12).

Il existe **deux différences importantes entre les cellules de Schwann et les oligodendrocytes** : (1) une seule cellule de Schwann ne peut former qu'un seul segment internodal de myéline alors qu'un oligodendrocyte peut en former 40 à 50. (2) Les fibres non myélinisées du SNP sont incluses dans des cellules de Schwann, tandis que celles du SNC ne sont pas engainées par les oligodendroyctes mais peuvent être recouvertes d'astrocytes.

Structure d'un nerf périphérique

En plus des cellules de Schwann, les nerfs périphériques possèdent trois épaisseurs de tissu conjonctif supplémentaires (Figure 8-19 et 8-29) : (1) l'**épinèvre**, (2) le **périnèvre** et (3) l'**endonèvre**.

Figure 8-16

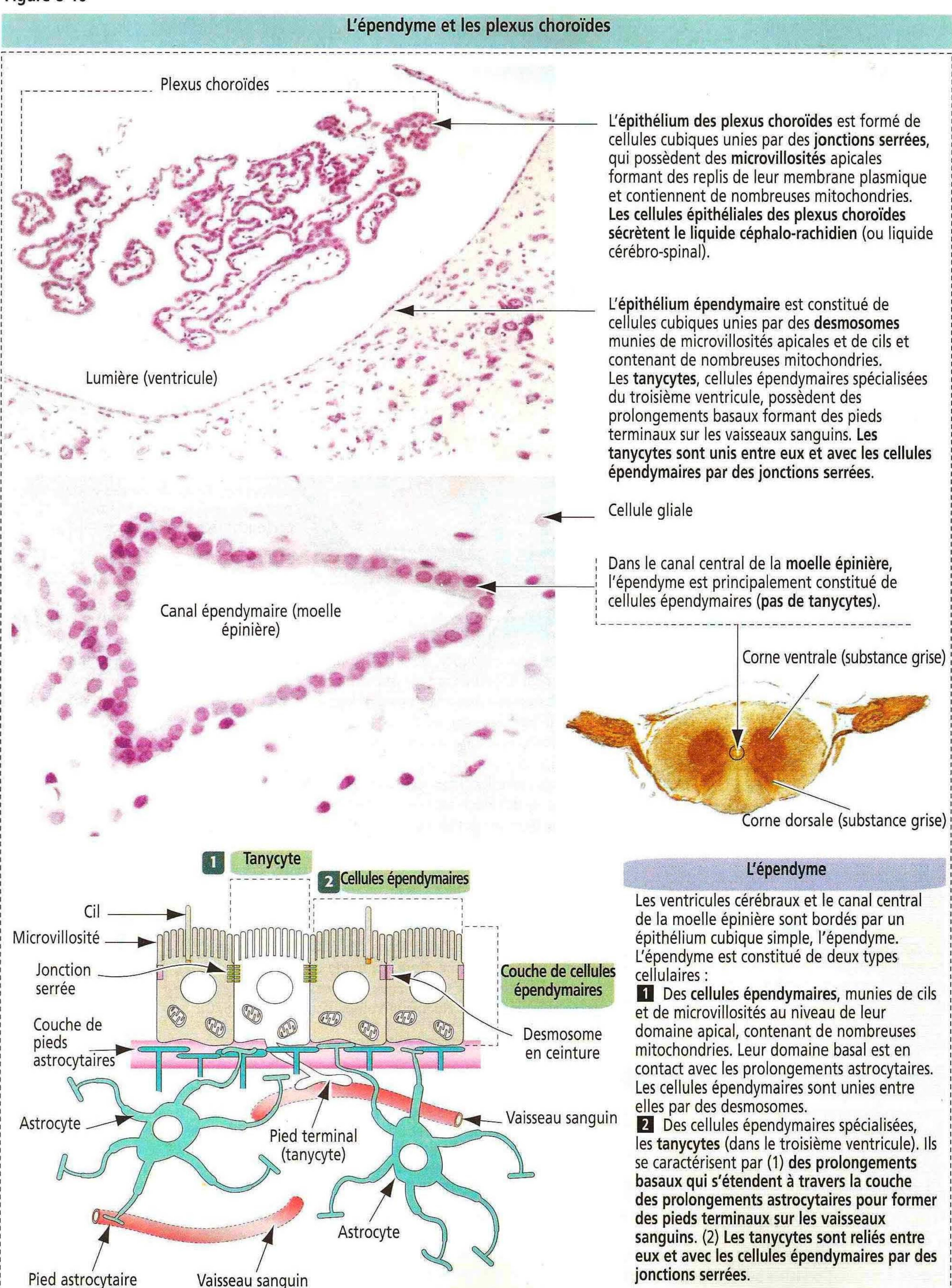
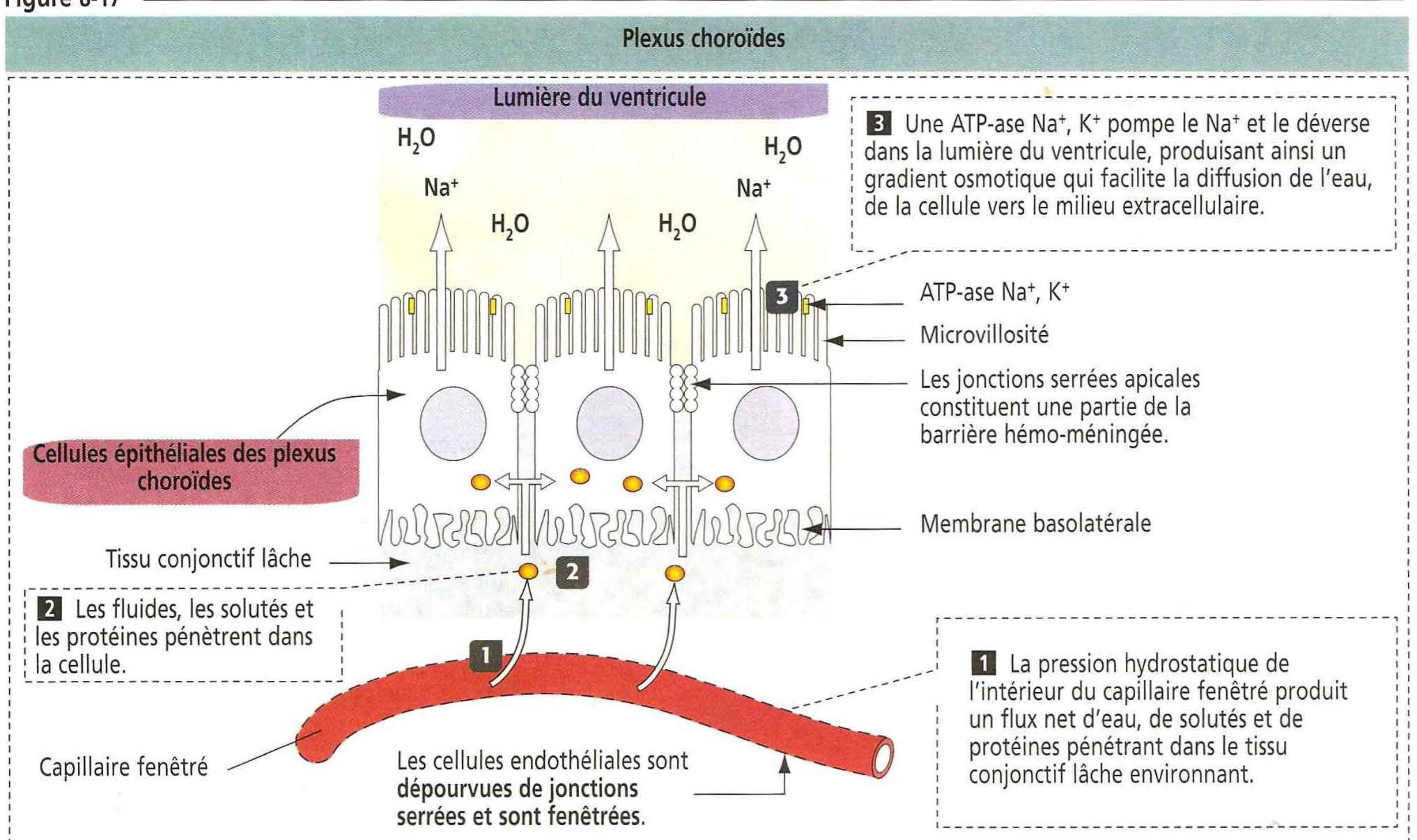

L'épendyme et les plexus choroïdes
Plexus choroïdes
L'épithélium des plexus choroïdes est formé de cellules cubiques unies par des jonctions serrées, qui possèdent des microvillosités apicales formant des replis de leur membrane plasmique et contiennent de nombreuses mitochondries. Les cellules épithéliales des plexus choroïdes sécrètent le liquide céphalo-rachidien (ou liquide cérébro-spinal).
L'épithélium épendymaire est constitué de cellules cubiques unies par des desmosomes munies de microvillosités apicales et de cils et contenant de nombreuses mitochondries.
Les tanycytes, cellules épendymaires spécialisées du troisième ventricule, possèdent des prolongements basaux formant des pieds terminaux sur les vaisseaux sanguins. Les tanycytes sont unis entre eux et avec les cellules épendymaires par des jonctions serrées.
Lumière (ventricule)
Cellule gliale
Canal épendymaire (moelle épinière)
Dans le canal central de la moelle épinière, l'épendyme est principalement constitué de cellules épendymaires (pas de tanycytes).
Corne ventrale (substance grise)
Corne dorsale (substance grise)
1 Tanycyte
2 Cellules épendymaires
Cil
Microvillosité
Jonction serrée
Couche de cellules épendymaires
Desmosome en ceinture
Couche de pieds astrocytaires
Astrocyte
Pied terminal (tanycyte)
Vaisseau sanguin
Astrocyte
Pied astrocytaire
Vaisseau sanguin
L'épendyme
Les ventricules cérébraux et le canal central de la moelle épinière sont bordés par un épithélium cubique simple, l'épendyme. L'épendyme est constitué de deux types cellulaires :
1 Des cellules épendymaires, munies de cils et de microvillosités au niveau de leur domaine apical, contenant de nombreuses mitochondries. Leur domaine basal est en contact avec les prolongements astrocytaires. Les cellules épendymaires sont unies entre elles par des desmosomes.
2 Des cellules épendymaires spécialisées, les tanycytes (dans le troisième ventricule). Ils se caractérisent par (1) des prolongements basaux qui s'étendent à travers la couche des prolongements astrocytaires pour former des pieds terminaux sur les vaisseaux sanguins. (2) Les tanycytes sont reliés entre eux et avec les cellules épendymaires par des jonctions serrées.

Figure 8-17



La barrière hémo-méningée

L'épithélium des plexus choroïdes représente une barrière entre le sang et le liquide céphalo-rachidien. Plusieurs types de substances peuvent quitter les capillaires des plexus choroïdes mais ne peuvent pénétrer dans le liquide céphalo-rachidien.

L'épinèvre, formé par du collagène de type I et des fibroblastes, recouvre l'intégralité du nerf. À l'intérieur du nerf, le périnèvre sépare les axones en fascicules. Plusieurs couches concentriques de fibroblastes, possédant des caractéristiques inhabituelles, constituent le périnèvre : (1) une lame basale entoure les couches de fibroblastes. (2) Les fibroblastes sont unis entre eux par des jonctions serrées pour former une barrière protectrice : la **barrière sang-nerf**.

L'endonèvre entoure les axones individuels et les cellules de Schwann qui leur sont associées. Il est formé de fibrilles de collagène de type III et de quelques fibroblastes dispersés entre les fibres nerveuses. Les cellules endothéliales des **capillaires de l'endonèvre** sont des éléments supplémentaires de la barrière sang-nerf. Les capillaires de l'endonèvre dérivent des vasa vasorum et sont bordés par des cellules endothéliales continues unies par des jonctions serrées.

Application clinique : démyélinisation segmentaire et dégénérescence axonique

Les maladies affectant les cellules de Schwann conduisent à une perte de myéline ou **démyélinisation segmentaire**. La lésion du neurone et de son axone aboutit à la **dégénérescence axonique** (**dégénérescence wallerienne**, décrite pour la première fois par le physiologiste anglais Augustus Volney Waller, 1816-1870).

Application clinique de la barrière hémo-méningée

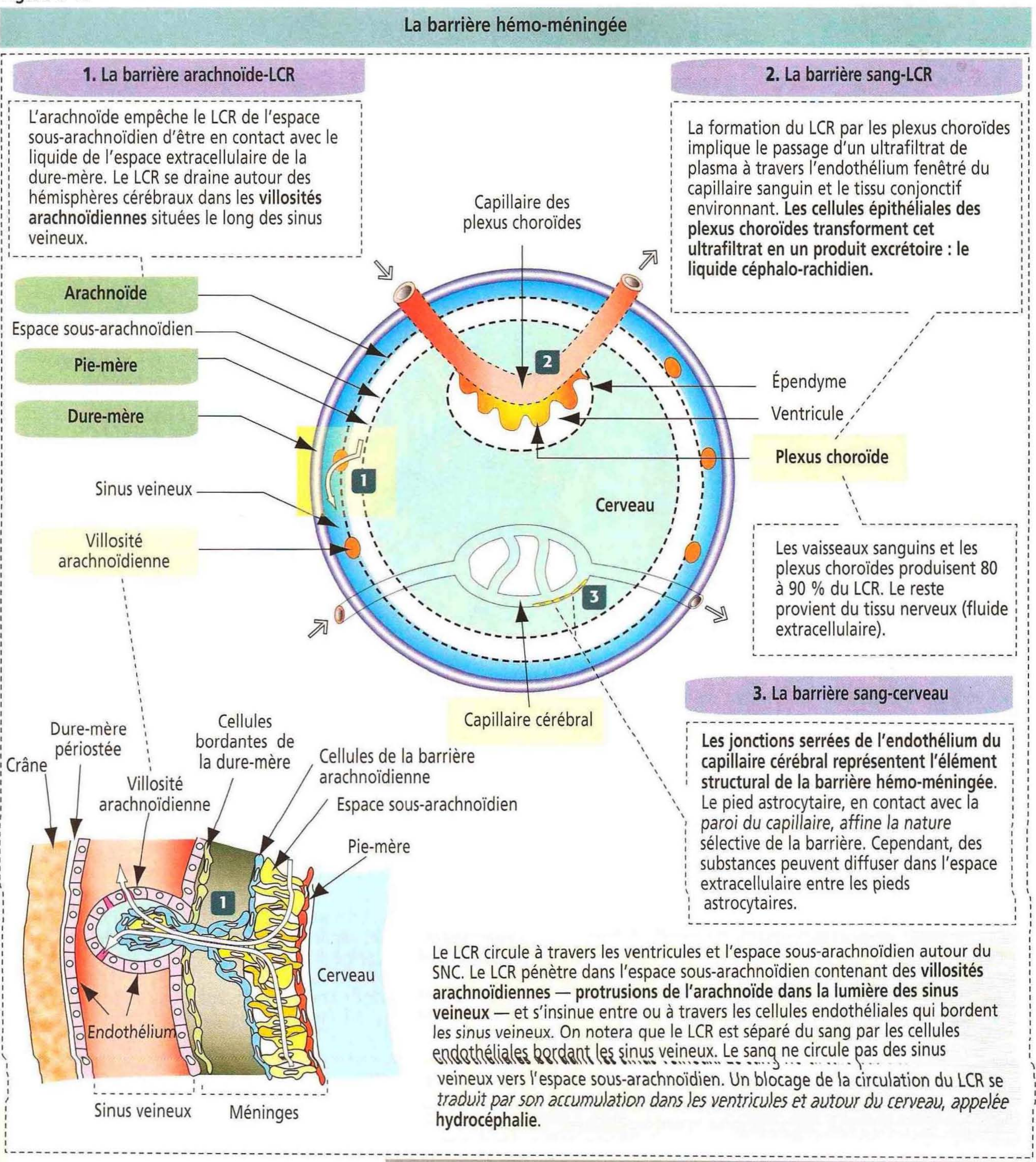
Le cerveau est vascularisé par des artères principales formant un réseau anastomotique autour de la base du cerveau. À partir de cette région, des artères traversent l'espace sous-arachnoïdien avant de pénétrer dans le tissu cérébral. Dans le cerveau, l'espace périvasculaire est entouré par une lame basale dérivant à la fois des cellules gliales et des cellules endothéliales : la **glia limitans**.

Des **cellules endothéliales non fenêtrées**, unies par des jonctions serrées, empêchent la diffusion de substances du sang vers le cerveau.

Les jonctions serrées représentent la structure fondamentale de la barrière hémo-méningée. Cette barrière permet le passage du glucose et d'autres molécules sélectionnées mais empêche celui de la plupart des autres substances, en particulier les médicaments efficaces dans le traitement d'une infection ou d'une tumeur. Si la barrière hémo-méningée est interrompue, le fluide tissulaire s'accumule dans le tissu nerveux provoquant un **œdème cérébral**.

À l'extérieur du revêtement cellulaire endothélial, on trouve une lame basale, et à l'extérieur de cette basale, les pieds terminaux des astrocytes. Bien que les pieds astrocytaires péricapillaires ne fassent pas partie de la barrière hémo-méningée, ils contribuent au maintien de son intégrité en transportant les liquides et les ions de l'espace extracellulaire périneuronal vers les vaisseaux sanguins.

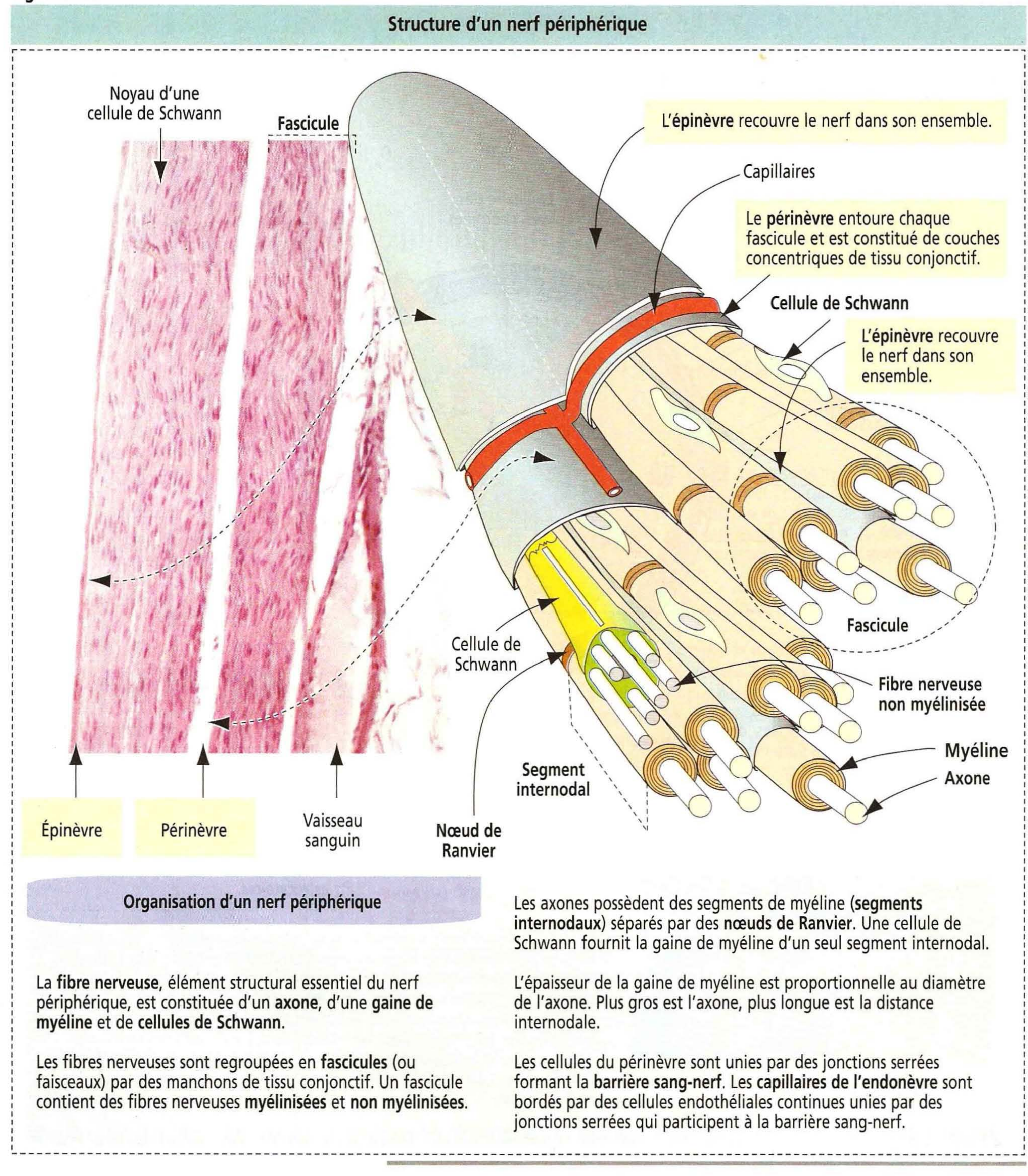
Figure 8-18



La dégénérescence axonique (Figure 8-21) peut être suivie par une **régénération de l'axone**. Rappelez-vous notre discussion dans le Chapitre 7, Muscle, sur l'unité motrice, unité fonctionnelle du système neuromusculaire. De ce fait, la démyélinisation segmentaire et la dégénérescence axonique affectent l'unité motrice et provoquent une **paralysie** et une **atrophie musculaires**. La physiothérapie sur les muscles paralysés permet d'éviter leur dégénérescence avant que les axones moteurs en régénération n'aient atteint l'unité motrice.

La **démyélinisation segmentaire** survient lorsque la fonction de la cellule de Schwann est anormale ou lorsqu'il y a une lésion de la gaine de myéline, par exemple,

Figure 8-19



La **fibre nerveuse**, élément structural essentiel du nerf périphérique, est constituée d'un **axone**, d'une **gaine de myéline** et de **cellules de Schwann.**

Les fibres nerveuses sont regroupées en **fascicules** (ou faisceaux) par des manchons de tissu conjonctif. Un fascicule contient des fibres nerveuses **myélinisées** et **non myélinisées.**

Les axones possèdent des segments de myéline (**segments internodaux**) séparés par des **nœuds de Ranvier**. Une cellule de Schwann fournit la gaine de myéline d'un seul segment internodal.

L'épaisseur de la gaine de myéline est proportionnelle au diamètre de l'axone. Plus gros est l'axone, plus longue est la distance internodale.

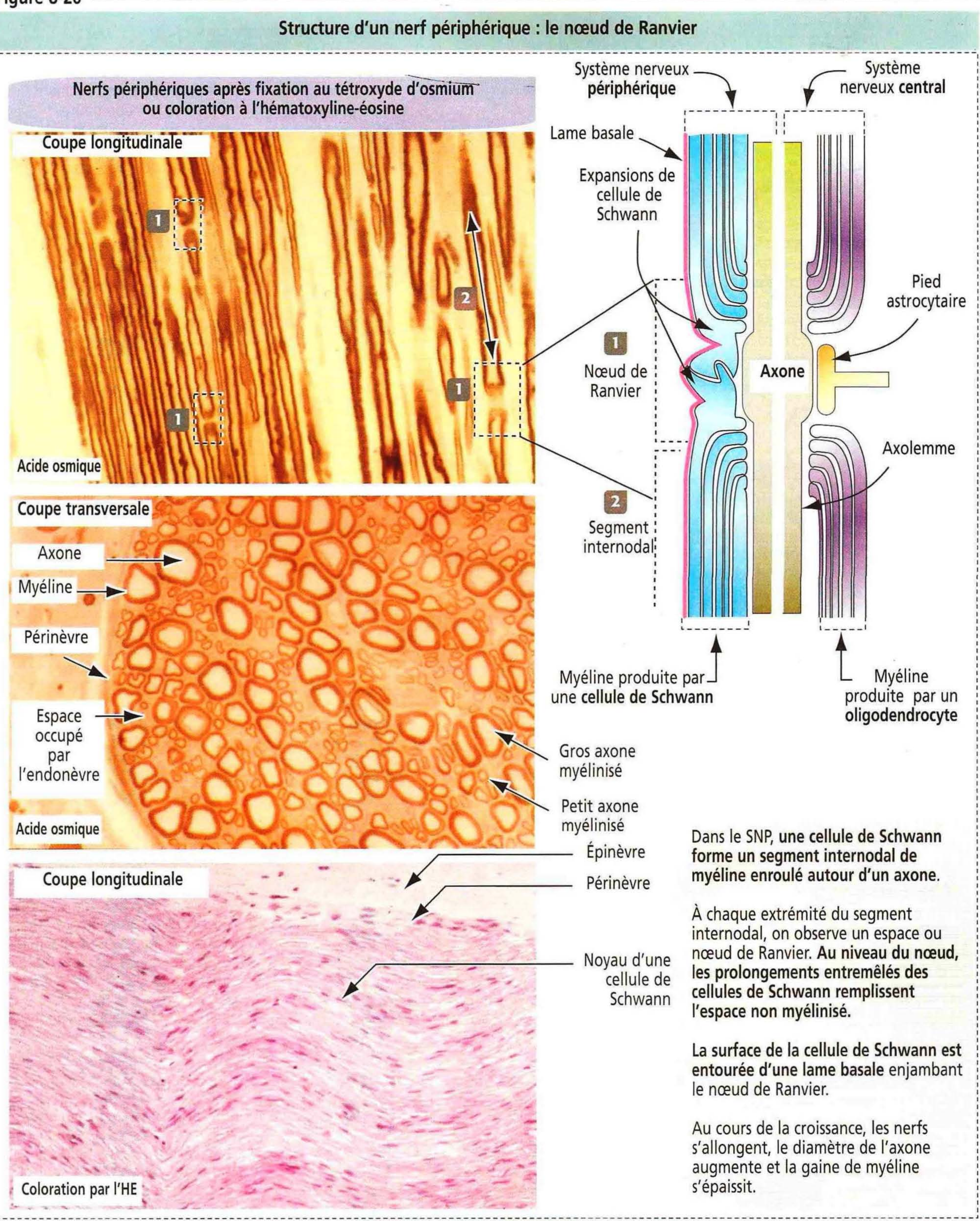
Les cellules du périnèvre sont unies par des jonctions serrées formant la **barrière sang-nerf**. Les **capillaires de l'endonèvre** sont bordés par des cellules endothéliales continues unies par des jonctions serrées qui participent à la barrière sang-nerf.

une lésion nerveuse de type écrasement. Si la fibre nerveuse est complètement détruite, les chances de régénération sont très minces à moins qu'un segment nerveux ne soit greffé. **La présence de l'endonèvre est essentielle pour la prolifération des cellules de Schwann.** Les cellules de Schwann aident un bourgeon axonique, à partir du moignon proximal de l'axone, à atteindre l'extrémité de l'organe (muscle, par exemple).

Plusieurs bourgeons peuvent croître dans le tissu conjonctif et, en même temps que les cellules de Schwann en prolifération, former une masse appelée **neurome d'amputation.** Les neuromes d'amputation empêchent la repousse de l'axone après un trauma-

Figure 8-20

Structure d'un nerf périphérique : le nœud de Ranvier



Dans le SNP, **une cellule de Schwann forme un segment internodal de myéline enroulé autour d'un axone.**

À chaque extrémité du segment internodal, on observe un espace ou nœud de Ranvier. **Au niveau du nœud, les prolongements entremêlés des cellules de Schwann remplissent l'espace non myélinisé.**

La surface de la cellule de Schwann est entourée d'une lame basale enjambant le nœud de Ranvier.

Au cours de la croissance, les nerfs s'allongent, le diamètre de l'axone augmente et la gaine de myéline s'épaissit.

tisme et doivent être éliminés chirurgicalement pour permettre la réinnervation de l'organe terminal périphérique.

La régénération axonique est un processus très lent. Elle commence 2 semaines après la lésion et ne s'achève, si elle réussit, qu'après plusieurs mois. Les cellules de Schwann remyélinisent la portion dénudée de l'axone, mais la longueur du segment internodal de myéline est raccourcie.

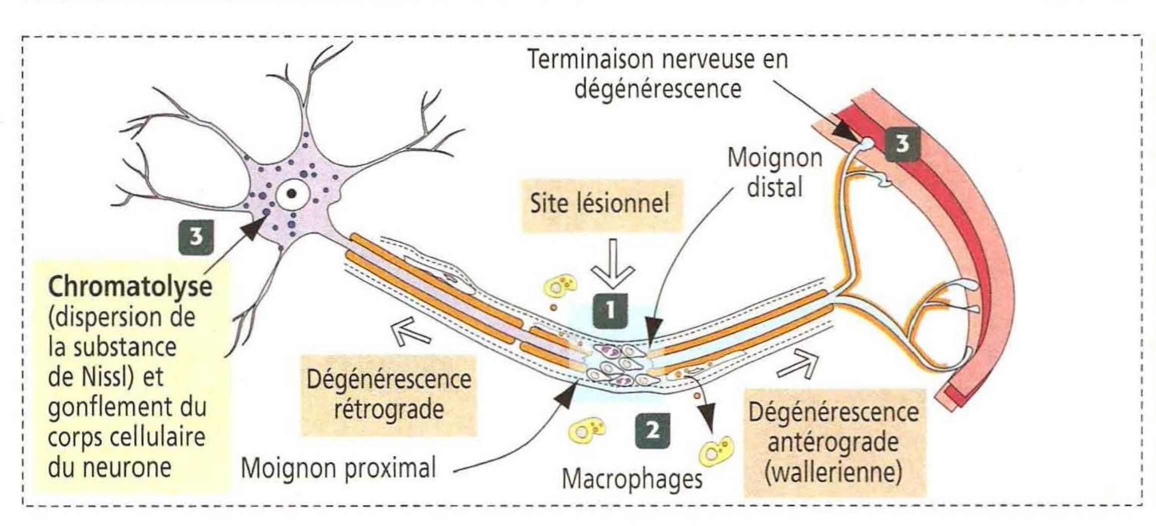
Figure 8-21

Dégénérescence et régénération d'un nerf périphérique

Soma
Jonction neuro-musculaire
Lame basale
Endonèvre
Nœud de Ranvier
Corps ou substance de Nissl
Segment internodal
Muscle squelettique
Cellule de Schwann

Voici un neurone moteur intact avec son axone se terminant dans une jonction neuro-musculaire. L'axone est entouré d'une **gaine de myéline** et d'une **membrane basale** — produites par les cellules de Schwann — et par l'**endonèvre.**

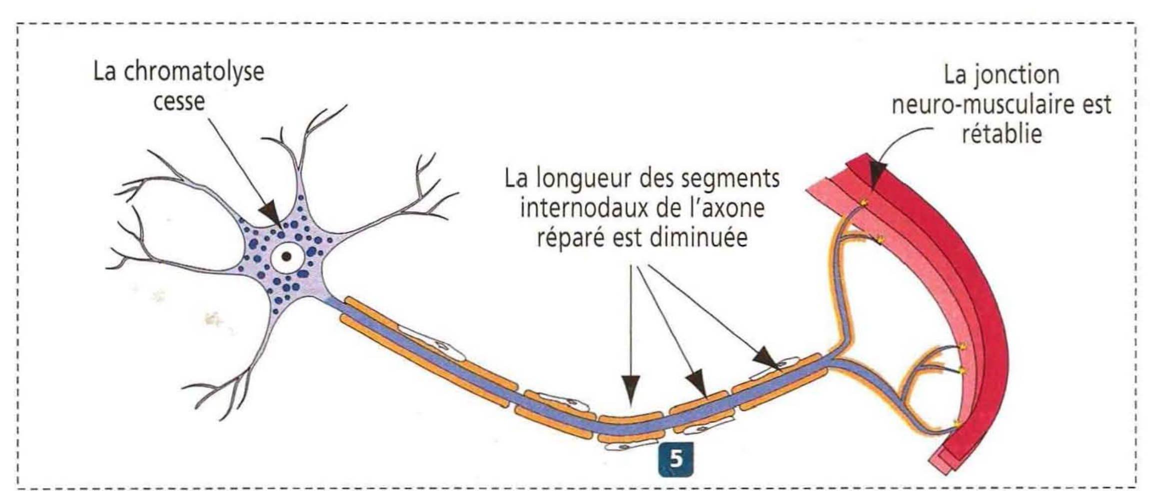
Le corps cellulaire du neurone contient de nombreux **corps de Nissl** (agrégats de ribosomes attachés au réticulum endoplasmique et de polyribosomes libres).



1 Une lésion endommage la fibre nerveuse. Les cellules de Schwann subissent une division mitotique et remplissent l'espace situé entre les moignons axoniques **distal** et **proximal.**
2 Les cellules de Schwann phagocytent la myéline. Des gouttelettes de myéline s' échappent des cellules de Schwann et sont ensuite phagocytées par des macrophages tissulaires.
3 On observe une **chromatolyse** et une dégénérescence des extrémités de l'axone. Les moignons distal et proximal de l'axone dégénèrent (**dégénérescence antérograde** et **rétrograde**, respectivement).

La partie distale de l'axone et ses terminaisons ont dégénéré
Un bourgeon axonique prolifère dans la perte de substance
4
La chromatolyse et le gonflement du corps cellulaire du neurone persistent
Les bourgeons axoniques aberrants dégénèrent
Les cellules de Schwann guident la croissance de l'axone en régénération

4 Le moignon axonique proximal génère de multiples **bourgeons** qui progressent entre les cellules de Schwann. L'un des bourgeons persiste et s'allonge (d'environ 1,5 mm par jour) pour réinnerver le muscle. Les autres bourgeons dégénèrent.
Dans le SNC, la dégénérescence de l'axone et de la myéline est similaire et ce sont les cellules de la microglie qui éliminent les débris par phagocytose. **Le processus de régénération débute mais il avorte du fait de l'absence d'endonèvre et de l'absence de la capacité de prolifération des oligodendrocytes.**

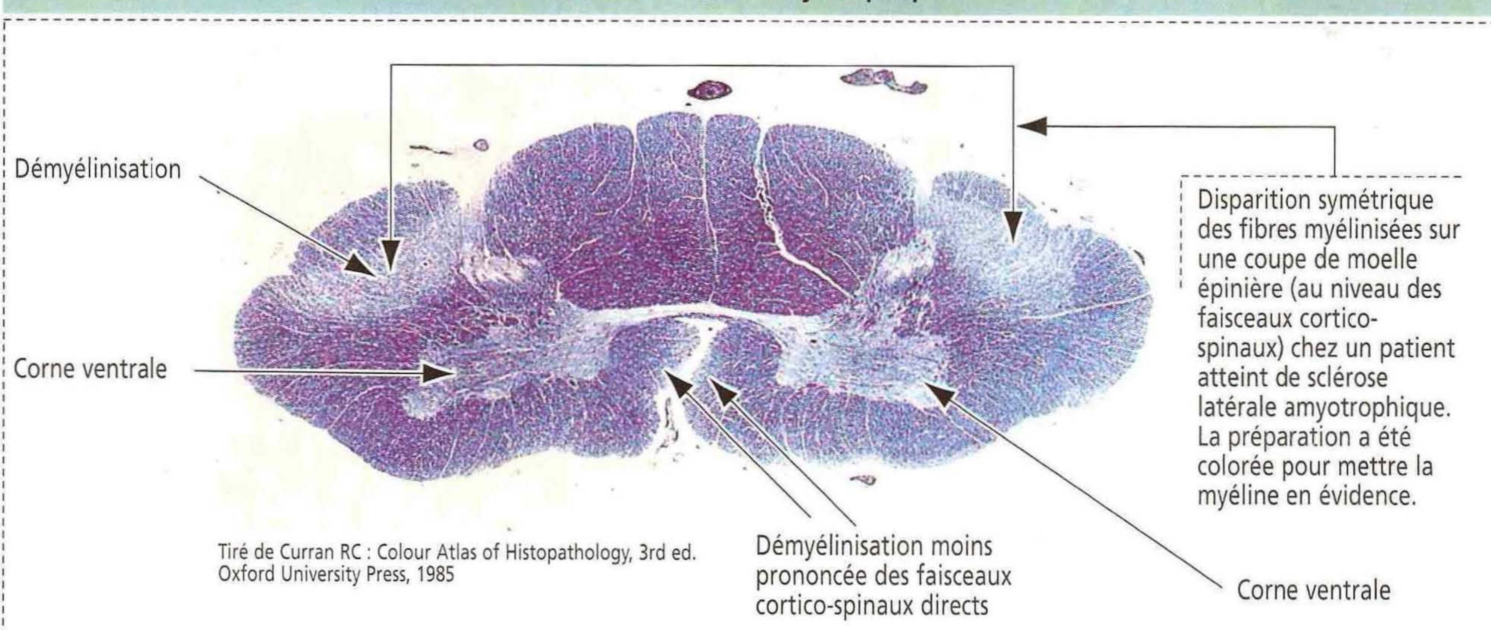


5 Dès que l'axone régénéré atteint l'organe terminal (plusieurs mois), les cellules de Schwann cessent de produire de la myéline. **Les segments internodaux régénérés sont plus courts.**

L'axone régénéré a un diamètre réduit (80 % du diamètre originel), ce qui ralentit la vitesse de conduction de l'influx nerveux.

Figure 8-22

Sclérose latérale amyotrophique



Tiré de Curran RC : Colour Atlas of Histopathology, 3rd ed. Oxford University Press, 1985

La **sclérose latérale amyotrophique** (SLA ; encore appelée **maladie de Lou Gherig**) est une maladie sévère caractérisée par une **dégénérescence progressive des neurones moteurs du tronc cérébral et de la moelle épinière**. Le terme amyotrophique fait référence à l'**atrophie musculaire** observée dans la maladie. Le terme sclérose latérale fait référence à la **dureté des cordons latéraux de la moelle épinière palpés lors des autopsies**. La sclérose latérale est due à une augmentation du nombre des astrocytes (**gliose astrocytaire**) faisant suite à la dégénérescence et à la perte des neurones moteurs.

La SLA est une maladie du neurone moteur de forme familiale dans 5 à 10 % des cas. Les autres cas sont sporadiques. Des mutations d'un gène codant pour la **superoxyde-dismutase 1 (SOD) 1)** sont responsables de 20 % des formes familiales. Les 80 % restants sont dus à des mutations d'autres gènes.

La SOD 1 est une enzyme qui a besoin de cuivre pour catalyser la conversion de radicaux superoxydes toxiques en peroxyde d'hydrogène et en oxygène. Les effets toxiques de la SOD 1 mutante se traduisent par la désorganisation des filaments intermédiaires (NF-L, NF-M et NF-H ; voir Figure 8-4), par des anomalies mitochondriales et par l'apoptose des neurones moteurs. L'auto-immunité pourrait jouer un rôle dans la pathogénie de la SLA. Les patients représentant les cas sporadiques de la maladie ont des anticorps dirigés contre les canaux calciques voltage-dépendants, pouvant interférer avec la régulation du Ca^{2+} intracellulaire, aboutissant à la dégénérescence des neurones moteurs. Cependant, l'immunothérapie s'est montrée inefficace dans le traitement de la maladie. Les signes cliniques sont une exagération des réflexes ostéo-tendineux, un signe d'Hoffman (réflexe digital ; flexion de la dernière phalange du pouce après pincement de l'ongle), un signe de Babinski (extension du gros orteil et abduction des autres orteils après stimulation plantaire) et des contractions musculaires cloniques (Gr. *klonos*, tumulte ; succession rapide de phases de contraction et de relaxation d'un muscle).

La **dégénérescence axonique** résulte de la destruction primitive de l'axone par une atteinte métabolique ou toxique et est suivie par la démyélinisation et la dégénérescence du corps cellulaire du neurone. Ce processus est appelé **dégénérescence axonique distale rétrograde.**

La régénération des fibres nerveuses du SNC est impossible jusqu'à présent en raison des facteurs suivants : (1) Il n'existe pas d'endonèvre à ce niveau. (2) Les oligodendrocytes ne prolifèrent pas comme les cellules de Schwann et un seul oligodendrocyte correspond à un grand nombre d'axones. (3) Les astrocytes élaborent un tissu cicatriciel (cicatrice astrocytaire).

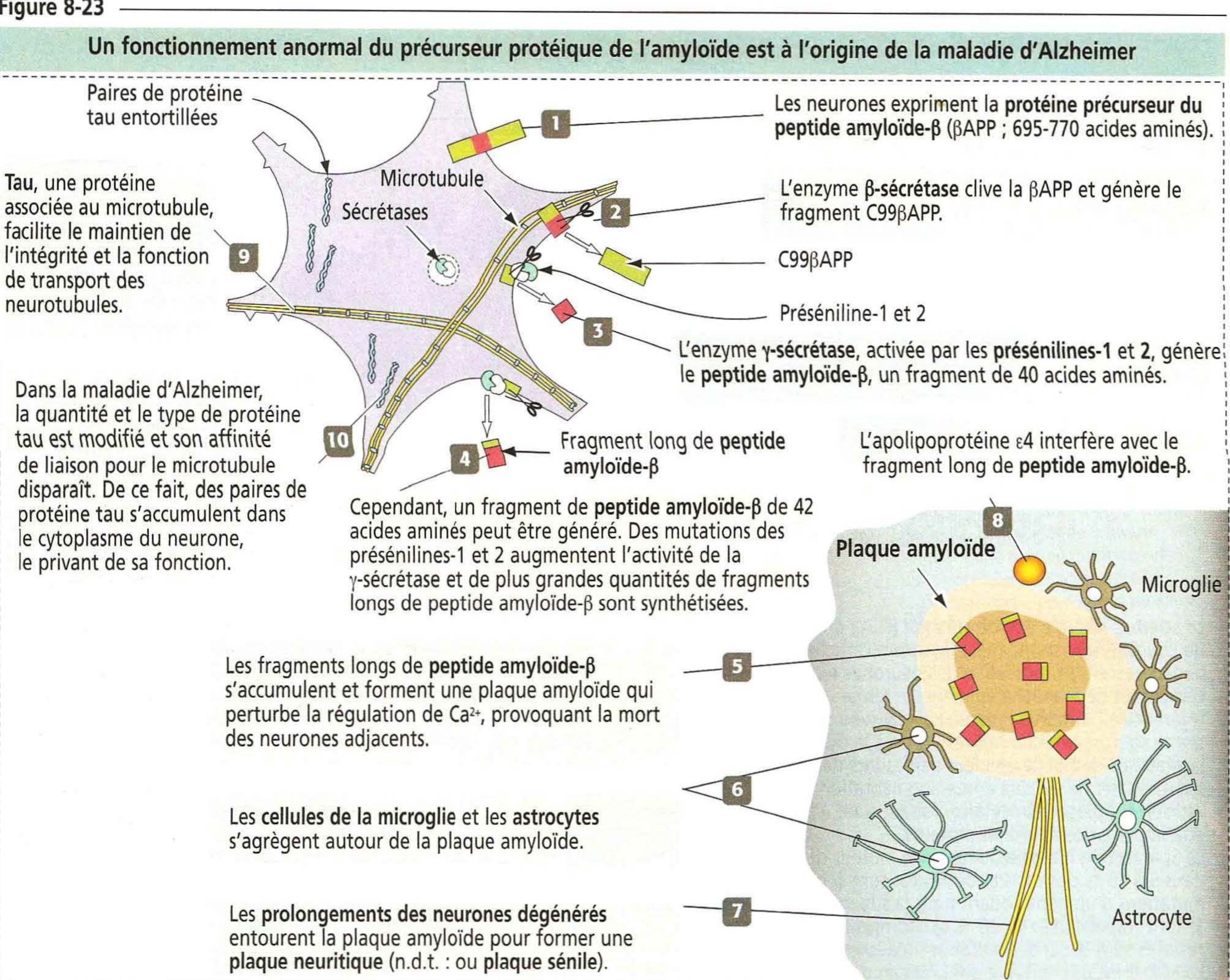
Application clinique : maladies neurodégénératives

Les processus dégénératifs de groupes de neurones spécifiques du cerveau provoquent des troubles des mouvements, des syndromes démentiels et des perturbations de l'autonomie. Les maladies neurodégénératives incluent :

1. La **sclérose latérale amyotrophique** (Figure 8-22), une maladie progressive du neurone moteur débutant par une faiblesse modérée d'un membre et progressant jusqu'à des paralysies sévères (troubles de la déglutition et respiratoires), aboutissant à la mort en 3 ans environ. On en ignore la cause. Dans quelques cas familiaux, une mutation de la **superoxyde dismutase cuivre-zinc (SOD 1)** a été rapportée.

2. La **maladie de Parkinson** est une maladie progressive du mouvement caractérisée par un tremblement de repos, le ralentissement des mouvements volontaires (**troubles hypokinétiques**) et une rigidité de mouvements. Cette maladie est due à **une perte des neurones dopaminergiques du locus niger** (**substantia nigra**). Bien que la cause de cette maladie soit inconnue, des développements récents sur la compréhension de l'organisa-

Figure 8-23



tion fonctionnelle des ganglions de la base du crâne ont conduit au développement de nouvelles thérapies pharmacologiques et chirurgicales (**thalamotomie** et **pallidotomie**).

3. La **maladie d'Alzheimer**, une démence corticale progressive affectant le langage, la mémoire et la vision, ainsi que l'émotion et la personnalité. Des mutations des gènes codant pour les **présénilines-1** et **2** et pour la **protéine précurseur de l'amyloïde** β (**βAPP**) ont été retrouvées dans des formes familiales de maladie d'Alzheimer. La Figure 8-23 résume les évènements moléculaires essentiels observés dans le cerveau des patients atteints de cette maladie, en particulier la formation de **plaques amyloïdes**. Des altérations de la fonction stabilisante de **tau**, une protéine associée aux microtubules, aboutissent à l'accumulation de paires de protéine tau « entortillées » dans les neurones. La Figure 8-7 souligne le rôle des microtubules dans le transport axonique, fonction affectée par les anomalies de la protéine tau.

L'héritage d'un ou plusieurs allèles de l'**apolipoprotéine Eε4** (**locus APOE**) indique l'existence d'un facteur de risque. L'allèle ε4 est associé à la survenue, à un âge plus précoce, de la forme commune de la maladie d'Alzheimer. Les homozygotes ε4/ε4, représentant environ 2 % de la population générale, ont beaucoup plus de risque de développer la maladie.

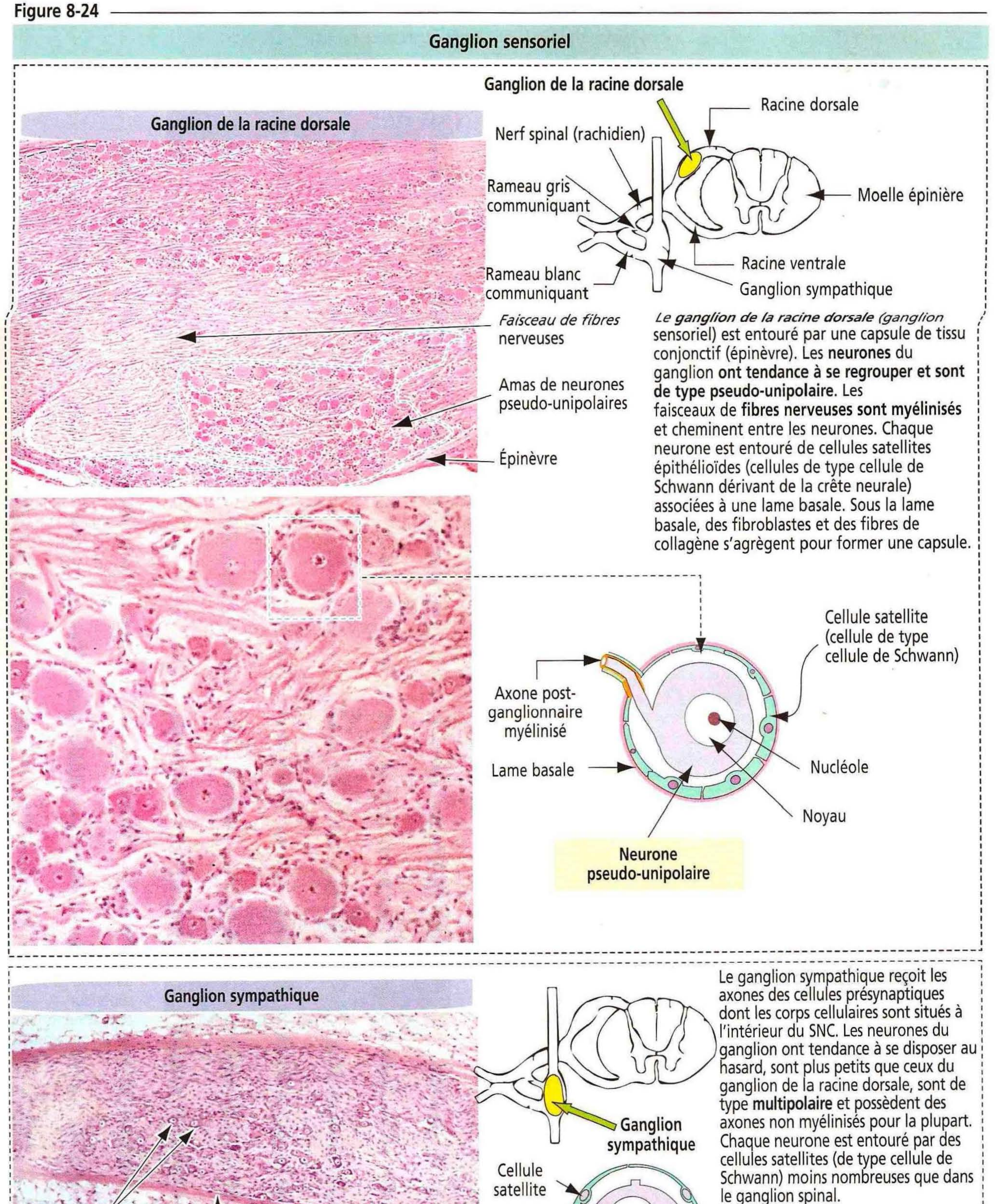
Il n'existe aucun traitement efficace de la maladie d'Alzheimer. Le traitement symptomatique est utile au cours des stades précoces de la démence.

Ganglions sensoriels

Les ganglions sensoriels des racines nerveuses spinales postérieures et des troncs des nerfs crâniens **trijumeau**, **facial**, **glosso-phrayngien** et **vague** ont une organisation identique (Figure 8-24).

Figure 8-24

Ganglion sensoriel



Le ***ganglion de la racine dorsale*** *(ganglion* sensoriel) est entouré par une capsule de tissu conjonctif (épinèvre). Les **neurones** du ganglion **ont tendance à se regrouper et sont de type pseudo-unipolaire**. Les faisceaux de **fibres nerveuses sont myélinisés** et cheminent entre les neurones. Chaque neurone est entouré de cellules satellites épithélioïdes (cellules de type cellule de Schwann dérivant de la crête neurale) associées à une lame basale. Sous la lame basale, des fibroblastes et des fibres de collagène s'agrègent pour former une capsule.

Le ganglion sympathique reçoit les axones des cellules présynaptiques dont les corps cellulaires sont situés à l'intérieur du SNC. Les neurones du ganglion ont tendance à se disposer au hasard, sont plus petits que ceux du ganglion de la racine dorsale, sont de type **multipolaire** et possèdent des axones non myélinisés pour la plupart. Chaque neurone est entouré par des cellules satellites (de type cellule de Schwann) moins nombreuses que dans le ganglion spinal.

Figure 8-25

Principales méthodes d'étude du tissu nerveux

Méthodes	Réactifs
Colorants basiques	
Nissl	Colorants basiques (bleu de méthylène, violet de crésyl, thionine, hématoxyline)
Méthodes d'imprégnation métallique	
Bielschowsky, Bodian, Cajal, Glees, Nauta	Nitrate d'argent réduit
Fink-Heimer, Nauta	Nitrate d'argent réduit
Golgi	Nitrate d'argent
Colorations de la myéline	
Tétroxyde d'osmium	Tétroxyde d'osmium
Klüver-Barrera	Luxol fast blue PAS-hématoxyline
Weigert-Pal	Hématoxyline ferrique
Colorations des cellules gliales	
Cajal	Sels d'or
Del Rio Hortega	Carbonate d'argent
Neurotransmetteurs	
Fluorescence induite Formaldéhyde	
Acide glycoxylique	
Immunocytochimie	Anticorps spécifiques dirigés contre les neurotransmetteurs, les enzymes et les neuropeptides
Méthodes utilisant un marqueur	
Transport antérograde	**[³H]leucine** injectée dans le soma ou péricaryon combinée à l'autoradiographie
Transport rétrograde	**Peroxydase de raifort** injectée près de terminaisons synaptiques ; le marqueur est internalisé et transporté vers le péricaryon.

Corps de Nissl
Noyau et nucléole

Coloration de Nissl

Noyau
Appareil de Golgi dans le neurone d'un ganglion périphérique. Le noyau n'est pas coloré.

Coloration de Golgi

Dendrites
Soma
Axone

Imprégnation argentique (cellule de Purkinje)

Les neurones du ganglion cervical supérieur contiennent des catécholamines (fluorescence verte).

Neurones adrénergiques (fluorescence induite)

Imprégnation argentique, avec l'aimable autorisation de Wan-hua Amy Yu ; neurones adrénergiques avec l'aimable autorisation de Edward W. Gresik, New York

Une capsule de tissu conjonctif, représentant la continuité de l'épinèvre et du périnèvre, entoure chaque ganglion. Les neurones sont de type **pseudo-unipolaire** (unipolaire) avec un seul prolongement **non myélinisé** naissant de chaque corps cellulaire. Le court prolongement se sépare en une branche **périphérique** et en une branche **centrale**. La branche périphérique atteint une terminaison sensorielle périphérique et se termine en dendrites. La branche centrale gagne le SNC. Le corps cellulaire du neurone est entouré d'une couche de **cellules satellites** aplaties, identiques aux cellules de Schwann et en continuité avec elles, entourant les prolongements central et périphérique de chaque neurone.

Un influx nerveux atteignant la bifurcation en T court-circuite le corps cellulaire du neurone, cheminant de l'axone périphérique vers l'axone central.

Ganglions autonomes (sympathiques et parasympathiques)

Les ganglions autonomes sont situés dans les **troncs sympathiques**, dans les **plexus** (plexus cœliaque et mésentérique, par exemple) et près ou à l'intérieur des viscères (plexus d'**Auerbach** et de **Meissner**).

Comme dans un ganglion sensoriel, une couche de tissu conjonctif en continuité avec l'épinèvre et le périnèvre de la fibre nerveuse périphérique (voir Figure 8-24) entoure chaque ganglion autonome. Les neurones d'un ganglion autonome sont de type **multipolaire. Les dendrites sont en contact avec les axones myélinisés des neurones préganglionnaires (rameaux blancs)**. Les **axones sont de faible diamètre et ne sont pas myélinisés (rameaux gris)**. Chaque corps cellulaire neuronal est entouré par des **cellules satellites** de type cellules de Schwann.

Méthodes neuro-histologiques

Le tissu nerveux possède des caractères spécifiques que l'on n'observe pas dans les autres tissus fondamentaux colorés par les techniques de routine comme l'hématoxyline-éosine. Par exemple, les **colorants basiques** permettent de mettre en évidence la substance de Nissl (ribonucléoprotéines) dans le cytoplasme des neurones (Figure 8-25).

Les **méthodes à l'argent réduit** produisent des dépôts sombres dans différentes structures des neurones et des cellules gliales. La **méthode de Golgi** est particulièrement intéressante dans l'étude des dendrites. L'une de ses variantes permet d'identifier les cytomembranes et les vésicules de l'appareil de Golgi.

Les **colorations de la myéline** reposent sur l'utilisation de colorants ayant une affinité de liaison pour les protéines liées à des phospholipides. On les utilise pour mettre en évidence les faisceaux de fibres. En neuropathologie, on utilise des techniques combinant la méthode de Nissl et les colorations de la myéline.

Un **marqueur**, comme la peroxydase de raifort, injecté dans un neurone à l'aide d'une micropipette, a été utilisé pour étudier le transport antérograde. De même, des marqueurs injectés dans des terminaisons nerveuses permettent d'identifier leur neurone d'origine grâce à son transport rétrograde. L'utilisation d'un marqueur dépend des propriétés des cellules vivantes du système nerveux.

Des techniques histochimiques sont utilisées pour localiser des substances (par exemple catécholamines, enzymes et autres) présentes dans des populations spécifiques de neurones.

9. ORGANES SENSORIELS : VISION ET AUDITION

L'œil

L'œil peut accommoder, ajuster l'intensité lumineuse à sa convenance et convertir la lumière en influx électriques interprétés dans le cerveau. Chez l'homme, l'œil est enfermé dans une cavité osseuse, l'orbite, et connecté au cerveau par le nerf optique. Le globe oculaire protège et facilite la fonction des photorécepteurs de la rétine, la couche interne du globe oculaire.

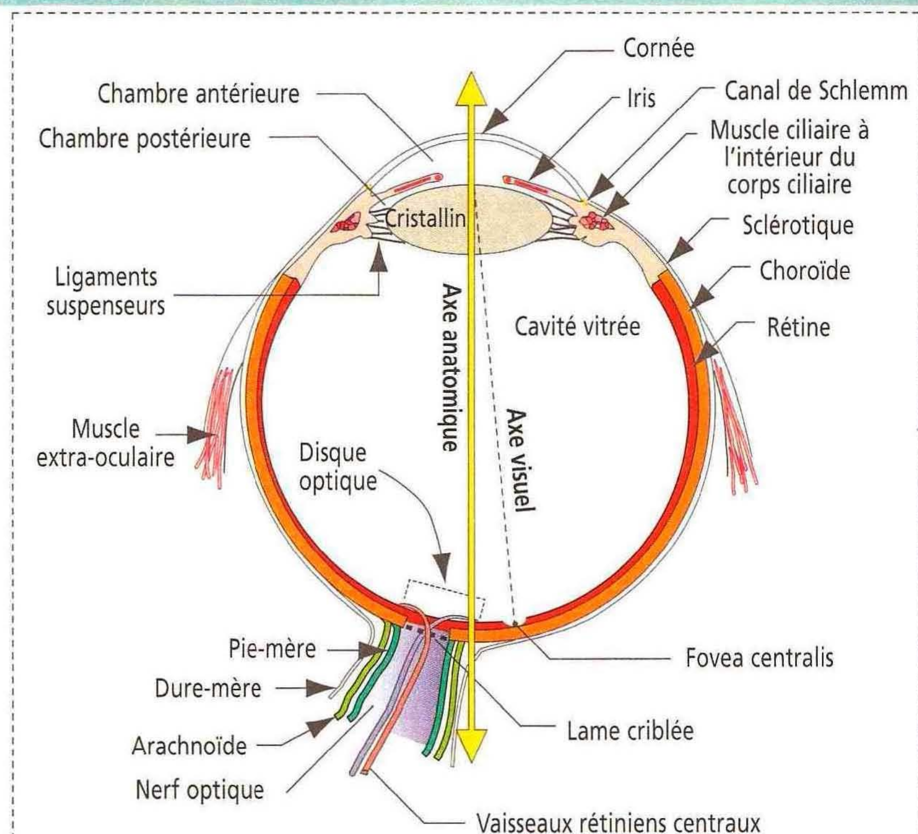
Le globe oculaire est constitué de **trois tuniques** ou **couches** qui sont, de l'extérieur vers l'intérieur (Figure 9-1) : (1) la **sclérotique** et la **cornée**, (2) l'**uvée** et (3) la **rétine**.

À l'intérieur du globe oculaire, on observe trois cavités distinctes communicantes : la **chambre antérieure**, la **chambre postérieure** et la **cavité vitrée**. L'**humeur aqueuse** circule de la chambre postérieure vers la chambre antérieure. Le **cristallin** est situé devant la cavité vitrée contenant l'**humeur vitrée**. La **cavité osseuse orbitaire**, les **paupières**, la **conjonctive** et l'**appareil lacrymal** protègent le globe oculaire.

L'**artère ophtalmique**, une branche de la carotide interne, apporte les nutriments à l'œil et au contenu de l'orbite. Les **veines orbitaires supérieure** et **inférieure** constituent

Figure 9-1

Anatomie de l'œil



L'œil est constitué de trois chambres :

1. La **chambre antérieure** est l'espace compris entre la cornée et la face antérieure de l'iris.
2. La **chambre postérieure** s'étend de la face postérieure de l'iris jusqu'au cristallin.
3. La **cavité vitrée** ou **corps vitré** est postérieure au cristallin et correspond au compartiment le plus volumineux.

Le globe oculaire humain est grossièrement sphérique avec un diamètre d'environ 24 mm. Le pôle antérieur du globe oculaire est le centre de la **cornée**. Son pôle postérieur se situe entre le **disque optique** et la **fovea**, une dépression peu profonde de la rétine. L'**axe anatomique** (également appelé axe optique) est la ligne reliant les deux pôles. L'**axe visuel** relie le centre apparent de la pupille et le centre de la fovea, partageant le globe oculaire en deux moitiés **nasale** et **temporale**.

Le globe oculaire est entouré par un coussin de tissu mou occupant la cavité osseuse orbitaire du crâne. Le tissu mou inclut du tissu conjonctif, de la graisse, des muscles, des vaisseaux sanguins et lymphatiques, des nerfs et les glandes lacrymales. La face antérieure du globe oculaire est reliée aux téguments par la **conjonctive** qui borde la face interne des paupières et se réfléchit sur le globe oculaire en lisière de la cornée.

les principales voies de drainage de l'œil. Les veines se vident dans les **sinus caverneux intracrâniens.**

Développement de l'œil

Un bref résumé du développement de l'œil est essentiel à la compréhension des relations entre les différentes couches du globe oculaire. Les composants de l'œil dérivent (1) de l'**ectoderme** superficiel de la tête ; (2) des parois latérales **neuro-ectodermiques** du cerveau de l'embryon dans la région du diencéphale ; (3) et du **mésenchyme.**

L'ouverture d'évaginations latérales, à gauche et à droite du diencéphale, donne naissance à deux **vésicules optiques** neuro-épithéliales, dont chacune reste attachée au cerveau par un **pédoncule optique** creux (Figure 9-2). L'ectoderme superficiel de la tête s'invagine dans la vésicule optique formant une **vésicule cristallinienne** qui se referme. Le mésenchyme entoure à la fois la vésicule cristallinienne et la vésicule optique adjacente.

La vésicule optique s'invagine et devient une **cupule optique** à double paroi (voir Figure 9-2). La **fissure optique** ou **fente colobomique** se forme lorsque la couche externe de la cupule optique devient l'**épithélium pigmentaire.** Les cellules de la couche interne prolifèrent et se stratifient pour former la **rétine neurale** ou **rétine optique proprement dite.** Le mésenchyme qui s'étend dans l'invagination de la cupule optique acquiert une consistance gélatineuse et devient le **composant vitreux** de l'œil. La **vésicule cristallinienne** est mise en place par les bords libres de la cupule optique et par le mésenchyme avoisinant.

À la face externe de la cupule optique, la coque mésenchymateuse se différencie et devient le **manteau choroïde vasculaire** de l'œil ainsi que les composants fibreux de la

Figure 9-2

Développement de l'œil

5e semaine : Vésicule optique

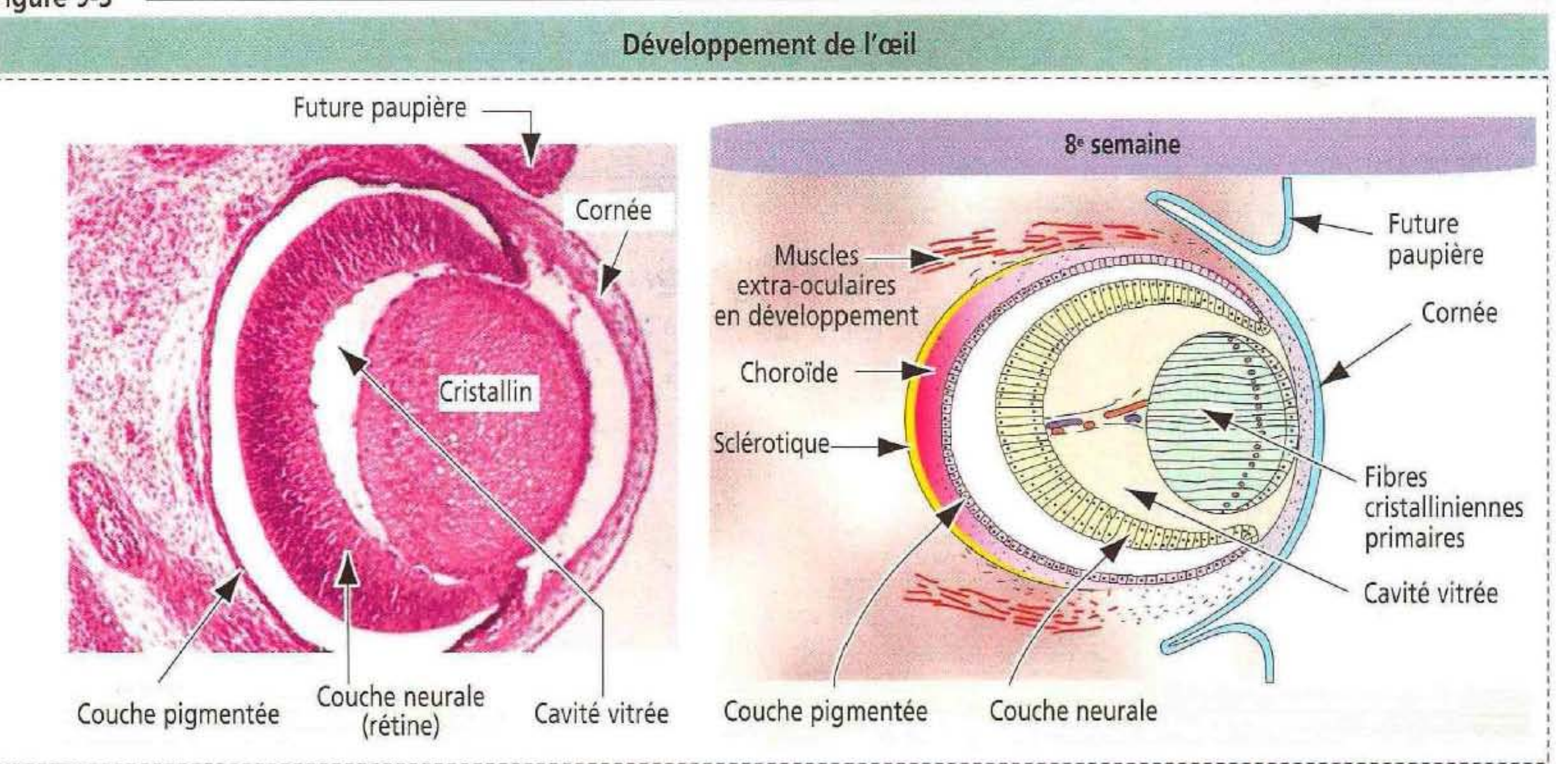
Espace intrarétinien
Mésenchyme
Ectoderme
Vésicule cristallinienne
Pédoncule optique
Couche neurale
Couche pigmentée

6e semaine : Cupule optique

Limite de la cupule optique
Mésenchyme
Future sclérotique
Future cornée
Vaisseaux hyaloïdiens
Vésicule cristallinienne
Fissure optique ou fente colobomique
Couche neurale
Couche pigmentée

Figure 9-3

Développement de l'œil



Développement de la cornée

Le cristallin induit la différenciation de l'ectoderme qui le recouvre. Les cellules du mésenchyme sécrètent du collagène de types I et II, composant le tissu de soutien primitif de la cornée.

Des **cellules endothéliales capillaires** migrent dans ce tissu de soutien primitif et produisent de l'acide hyaluronique, provoquant le gonflement du tissu de soutien.

Les **cellules mésenchymateuses** de l'espace environnant migrent dans le tissu de soutien et sécrètent de la hyaluronidase. Le tissu de soutien (ou stroma) se rétracte et la cornée acquiert la forme et la transparence souhaitées.

sclérotique et de la **cornée** (Figure 9-3). En arrière du cristallin, le manteau vasculaire choroïdien forme le **corps ciliaire**, le **muscle ciliaire** et les **procès ciliaires**. En avant du cristallin, il forme le tissu de soutien de l'**iris**. Les procès ciliaires sécrètent l'**humeur aqueuse** qui s'accumule d'abord dans la **chambre postérieure** (entre l'iris et le cristallin) puis gagne la chambre antérieure (entre le cristallin et la cornée) en traversant la pupille. L'humeur aqueuse quitte la chambre antérieure par le **canal de Schlemm**, une petite veine (**sinus veineux de la sclérotique**) encerclant l'œil à la lisière antérieure du manteau choroïdien.

Autour de la cupule optique arrondie, les couches interne et externe forment l'**épithélium postérieur** du **corps ciliaire** et de l'**iris**. Les muscles sphinctérien et **dilatateur de la pupille** se développent à partir de l'épithélium postérieur.

La couche interne de la cupule optique devient la couche neurale de la rétine qui se différencie en **cellules photo-sensorielles**, **neurones bipolaires** et **neurones ganglionnaires** (incluant les **cellules amacrines** et les **cellules horizontales** entremêlées ainsi que les **cellules gliales de Müller**). Les axones provenant des neurones ganglionnaires forment la couche de fibres nerveuses de la rétine qui converge vers le pédoncule optique occupant la fissure optique pour constituer le **nerf optique**. La fissure optique devient la voie de sortie de la cupule optique (excepté au niveau de sa périphérie).

La tunique externe de l'œil
La sclérotique ou sclère

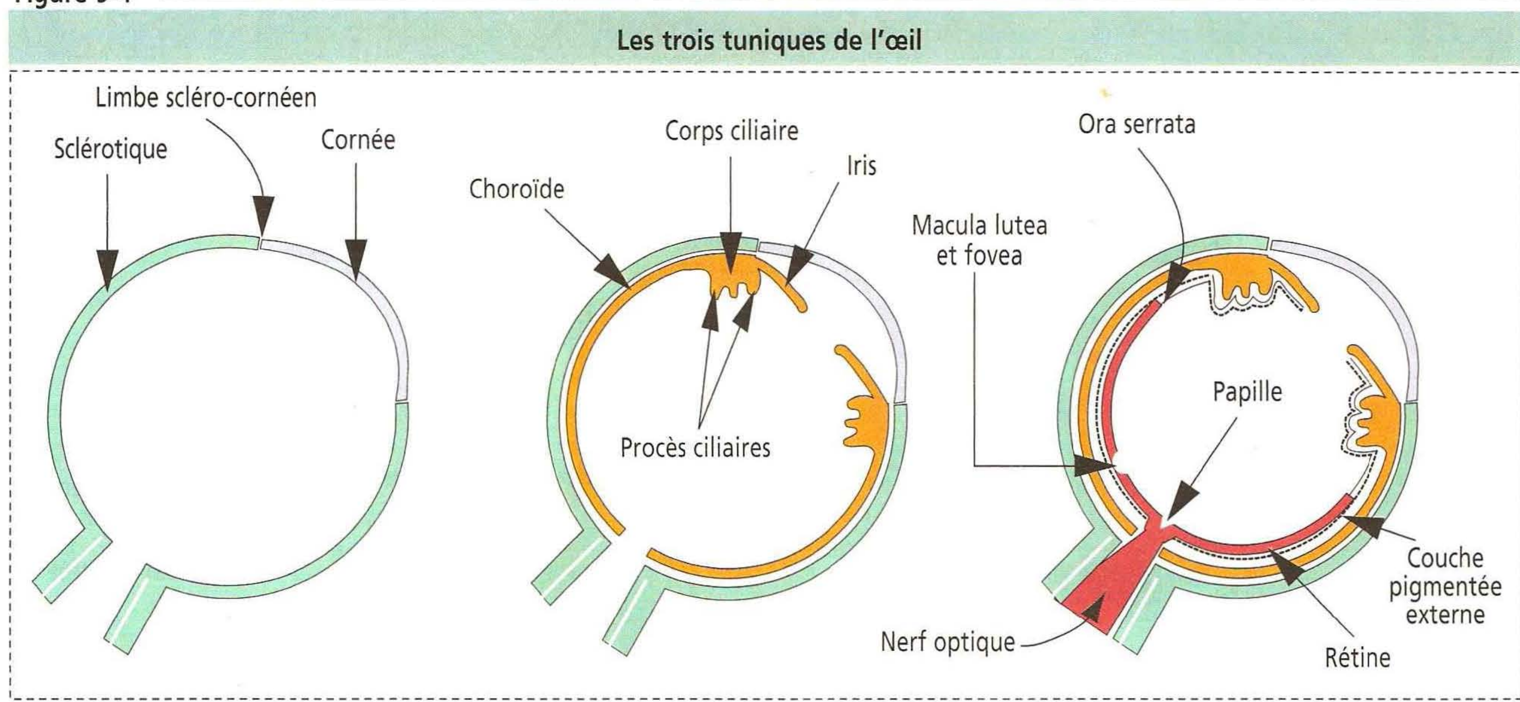
La sclérotique (Figure 9-4) est une couche de 1 à 0,4 mm d'épaisseur de collagène et de fibres élastiques produits par les fibroblastes. La partie interne de la sclérotique fait face à la choroïde dont elle est séparée par une couche de tissu conjonctif lâche et par un réseau de tissu élastique appelé **lame suprachoroïdienne**. Les tendons des six muscles extrinsèques de l'œil s'attachent sur la face externe de la sclérotique.

La cornée

La cornée mesure 1,1 à 0,8 mm d'épaisseur et possède un rayon de courbure inférieur à celui de la sclérotique. Elle est transparente, dépourvue de vaisseaux sanguins et très riche en terminaisons nerveuses. La face antérieure de la cornée est en permanence humidifiée par un film de larmes entretenu par les microvillosités des cellules épithéliales apicales. La cornée est l'un des rares organes à pouvoir être transplanté sans risque d'être rejeté par le système immunitaire de l'hôte. Ceci est dû au fait que la cornée est dépourvue de vaisseaux sanguins et lymphatiques.

Figure 9-4

Les trois tuniques de l'œil



Tunique externe

La sclérotique et la cornée

La **cornée** (Lat. *corneus*, en corne) est transparente. Le reste de la paroi de l'œil, la **sclérotique** (Gr. *scleros*, dur), est opaque et bordé intérieurement par la couche moyenne ou couche vasculaire pigmentée qui absorbe la lumière. Le **limbe scléro-cornéen** est la zone de transition entre l'épithélium de la conjonctive et celui de la cornée. Le limbe représente également la frontière entre la cornée transparente et la sclérotique opaque.

La couche scléro-cornéenne :

1. Protège les structures internes de l'œil.
2. Maintient, avec la pression du liquide intra-oculaire, la forme et la consistance du globe oculaire.

Tunique moyenne

L'uvée

Dans les deux tiers postérieurs de l'œil, la couche vasculaire est appelée la **choroïde**. Dans la partie antérieure de l'œil, cette couche vasculaire s'épaissit et forme le **corps ciliaire**. Les **procès ciliaires** s'étendent vers l'intérieur à partir du corps ciliaire. La couche vasculaire se poursuit jusqu'à l'**iris** dont l'extrémité libre délimite la **pupille**.

1. La couche vasculaire est **pigmentée**, une propriété qui protège la surface interne de l'œil de la lumière et réduit sa réflexion.
2. C'est à travers cette couche que cheminent les vaisseaux sanguins.
3. Sa portion antérieure contient du muscle lisse : le **muscle du corps ciliaire** et le **constricteur** et le **dilatateur** de l'iris. Le muscle lisse du corps ciliaire régule la tension du **zonule de Zinn** ou **ligament suspenseur** du cristallin, et de ce fait est un élément important du mécanisme de l'**accommodation**.

Tunique interne

La rétine

La rétine est constituée de deux couches : (1) une **couche externe pigmentée** (pars pigmentosa, n.d.t. : rétine pigmentaire) ; (2) une **couche interne correspondant à la rétine proprement dite** (pars nervosa ou optica, n.d.t. : rétine optique, neurale ou sensorielle). La rétine possède une zone **sensible à la lumière** (pars optica) sur ses deux tiers postérieurs et une **zone insensible à la lumière** (pars ciliaris et iridica) sur son tiers antérieur. La bordure festonnée séparant ces deux zones est appelée **ora serrata** (Lat. *ora*, bord ; *serrata*, en forme de scie).

La rétine contient des **neurones photorécepteurs** (cônes et bâtonnets), des **neurones de conduction** (cellules bipolaires et ganglionnaires), des **neurones d'association** (cellules amacrines et horizontales) et des **cellules gliales de soutien**, les **cellules de Müller**.

Chaque œil contient environ 125 millions de bâtonnets et de cônes mais seulement 1 million de cellules ganglionnaires. Le nombre de cônes et de bâtonnets varie à la surface de la rétine. **Seuls des cônes sont présents au niveau de la fovea** (0,5 mm de diamètre) où la vision des petits détails est la meilleure. Les axones provenant des cellules ganglionnaires rétiniennes traversent la surface de la rétine, convergent vers la **papille** ou **disque optique** et quittent l'œil par l'intermédiaire de multiples trous de la sclérotique (la **lame criblée**) pour former le **nerf optique**.

La cornée est composée de 5 couches (Figure 9-5) :

1. L'**épithélium cornéen**.
2. La **couche** ou **membrane de Bowman**.
3. Le **stroma** ou **substantia propria**.
4. La **membrane de Descemet**.
5. L'**endothélium cornéen**.

L'**épithélium cornéen**, de type pavimenteux stratifié, est constitué de cinq à sept couches cellulaires. Les cellules de sa face externe ont des microvillosités et toutes les

cellules sont reliées entre elles par des desmosomes. Leur cytoplasme contient de la kératine associée aux desmosomes. L'épithélium de la cornée est très sensible, contient un grand nombre de terminaisons nerveuses libres et possède une remarquable capacité de cicatrisation. Au niveau du **limbe**, jonction entre cornée et sclérotique, l'épithélium cornéen est en continuité avec la conjonctive.

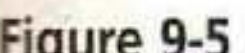


Figure 9-5

La cornée

Application clinique : greffe de cornée

La greffe de cornée, également appelée **kératoplastie pénétrante**, est la forme la plus fréquente d'allo-greffe (Gr. *allos*, autre) tissulaire, avec un taux de succès de plus de 90 %. Ce succès s'explique par différentes caractéristiques de la cornée et du micro-environnement oculaire : (1) l'expression des antigènes du **complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II** est négligeable ou absente au niveau de la cornée normale. (2) La **cornée sécrète des facteurs immunosuppresseurs** qui inhibent l'activation des cellules T et du complément (voir Chapitre 10, Système immunitaire). (3) Des cellules de la cornée expriment le **ligand de Fas**, qui protège l'œil de lésions de réponse à médiation cellulaire, en éliminant par apoptose les cellules qui pourraient provoquer une réaction inflammatoire (voir Apoptose dans le Chapitre 3, Signalisation cellulaire). (4) Les **cellules de Langerhans** (voir Chapitre 11, Téguments) et les **cellules présentant l'antigène** sont rares dans la cornée. (5) La cornée est **dépourvue de vaisseaux sanguins et lymphatiques**, empêchant l'arrivée à son niveau d'éléments immuns.

Application clinique du tractus uvéal

Le **tractus uvéal** joue un rôle important en clinique. L'uvée peut être affectée par différents processus inflammatoires appelés **uvéites** pouvant concerner l'iris (**iritis**), le corps ciliaire (**cyclites**) et la choroïde (**choroïdites**).
L'inflammation de l'uvée peut être secondaire à une **maladie de l'immunité cellulaire** ou à une **infection** (cytomégalovirus, par exemple).
Au cours d'une choroïdite, l'exsudat inflammatoire peut entraîner un décollement de rétine.
La destruction inflammatoire de la choroïde peut provoquer la dégénérescence des photorécepteurs dont les apports nutritionnels dépendent de l'intégrité de la choroïde.
Les mélanocytes sont abondants dans la choroïde et peuvent être à l'origine de **mélanomes oculaires**, tumeurs malignes pigmentées pouvant être à l'origine de métastases systémiques.

La **couche de Bowman**, de 6 à 9 µm d'épaisseur, est constituée de fibrilles de collagène de type I et dépourvue de fibres élastiques. Cette couche transparente est incapable de régénération. La couche de Bowman est la partie la plus antérieure du stroma cornéen, bien que différemment organisée. Pour cette raison, on l'appelle « couche » plutôt que membrane. La couche de Bowman représente une barrière protectrice contre les traumatismes et l'invasion bactérienne.

Le **stroma** ou **substantia propria**, très transparent, représente environ 90 % de l'épaisseur de la cornée. Des faisceaux de **collagène de type I** et V forment de fines couches régulièrement disposées en plans successifs se croisant à angle varié et formant un **treillage** très résistant aux déformations et aux traumatismes. Les fibres et les couches sont séparées par une matrice extracellulaire riche en **protéoglycanes** de type **chondroïtine-** et **kératane-sulfate**. Dans le stroma cornéen, on trouve des nerfs en transit vers l'épithélium cornéen.

La **membrane de Descemet**, l'une des plus épaisses membranes basales de l'organisme (5 à 10 µm), est produite par l'endothélium cornéen et contient du **collagène de type VII**, formant une zone fibreuse hexagonale.

L'**endothélium cornéen** borde la face postérieure de la membrane de Descemet et est en contact avec la chambre antérieure de l'œil. Elle est constituée d'une simple couche de cellules épithéliales pavimenteuses, avec des espaces intercellulaires imperméables empêchant le passage d'humeur aqueuse dans le stroma cornéen. L'intégrité structurale et fonctionnelle de la cornée est indispensable au maintien de sa transparence.

La tunique moyenne de l'œil
L'uvée

L'uvée, qui forme la tunique vasculaire pigmentée de l'œil, se divise en trois régions : (1) la **choroïde**, (2) le **corps ciliaire** et (3) l'**iris** (voir Figure 9-7).

La **choroïde** est constituée de trois couches (Figure 9-6) :

1. La **membrane de Bruch**, composant le plus interne de la choroïde, est constituée d'un réseau de fibres de collagène et élastiques et d'un matériel de lame basale. Les lames basales dérivent de l'épithélium pigmentaire de la rétine et de l'endothélium des capillaires fenêtrés sous-jacents.
2. La **couche choriocapillaire** contient des capillaires fenêtrés qui fournissent l'oxygène et les nutriments aux couches externes de la rétine et de la fovea.
3. Le **stroma choroïdien** est constitué de volumineuses artères et veines entourées de fibres de collagène et élastiques, de fibroblastes, de quelques cellules musculaires lisses, de neurones du système nerveux autonome et de mélanocytes.

Le **corps ciliaire** (Figure 9-7) est antérieur à l'ora serrata et représente la projection ventrale de la choroïde et de la rétine. Il comprend deux portions : (1) une **portion uvéale** et (2) une **portion neuro-épithéliale**.

La **portion uvéale** du corps ciliaire inclut :

1. La continuité de la couche externe de la choroïde appelée **couche supraciliaire**.
2. Le **muscle ciliaire**, un anneau de tissu musculaire lisse qui, **lorsqu'il se contracte, réduit la longueur des ligaments suspenseurs circulaires du cristallin** ; ces ligaments constituent le **zonule ciliaire**.
3. Une couche de **capillaires fenêtrés** assurant la vascularisation sanguine du muscle ciliaire.

La **portion neuro-épithéliale** participe aux deux couches de l'**épithélium ciliaire** :

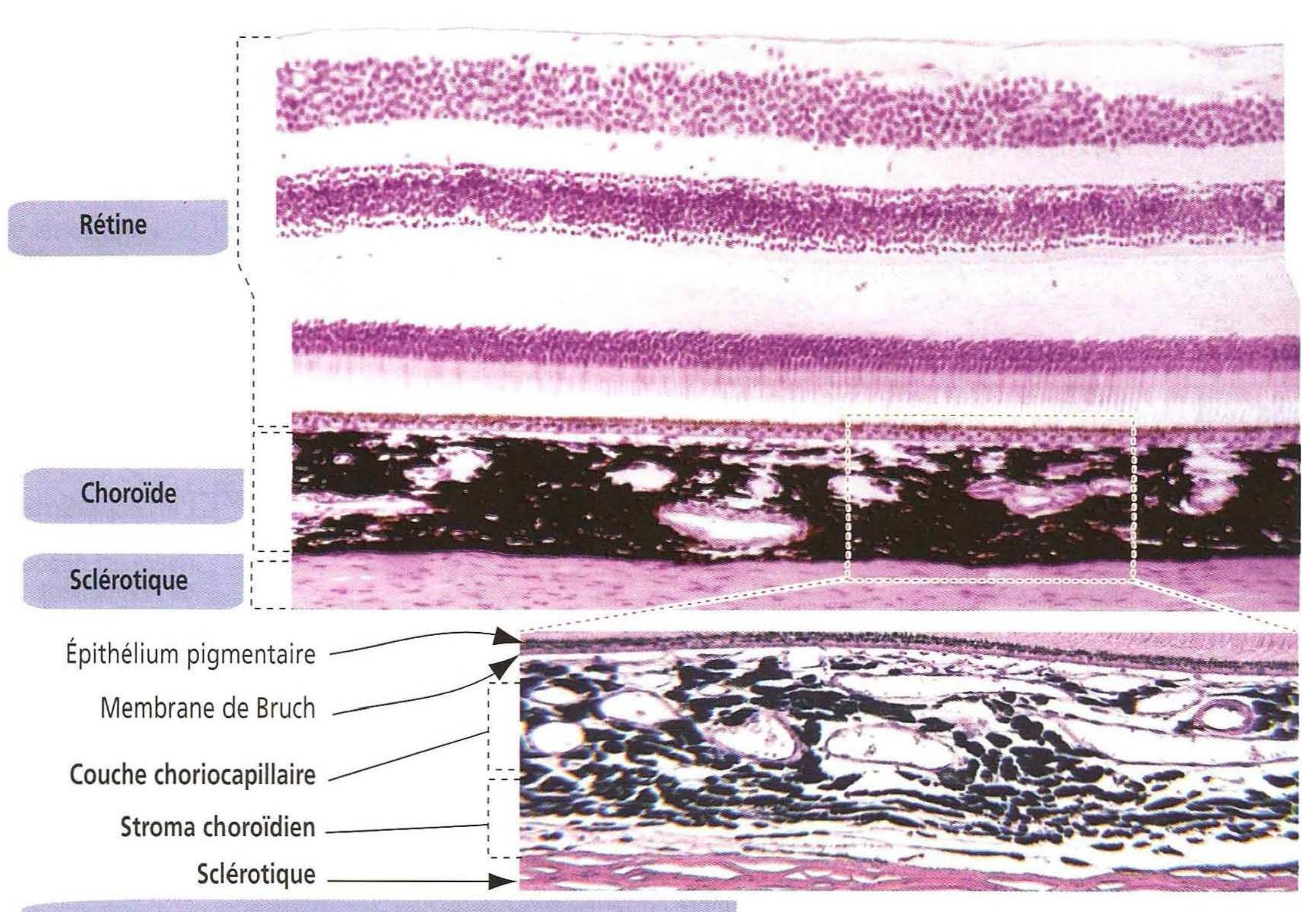
1. Une **couche épithéliale externe pigmentée**, en continuité avec l'épithélium pigmentaire de la rétine. La couche épithéliale pigmentée repose sur une lame basale en continuité avec la membrane de Bruch.
2. Une **couche épithéliale interne non pigmentée**, en continuité avec la rétine sensorielle.

Ces couches cellulaires épithéliales pigmentées et non pigmentées possèdent plusieurs caractéristiques :

1. **Les faces apicales des cellules pigmentées et non pigmentées se font face.**

Figure 9-6

Structure de la choroïde



Membrane de Bruch

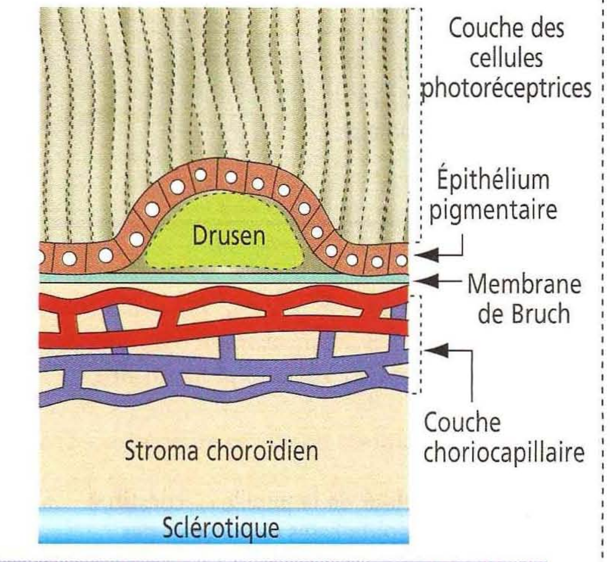
La membrane de Bruch est formée par :

1. La **lame basale de l'épithélium pigmentaire** de la rétine.
2. Des couches sous-jacentes de **fibres de collagène et élastiques**.
3. La **lame basale des cellules endothéliales** du réseau capillaire sous-jacent (choriocapillaires).

Stroma choroïdien

Le stroma contient des **fibres de collagène, quelques cellules musculaires lisses**, des neurones **du système nerveux autonome,** des **vaisseaux sanguins** (artères et veines) et des **mélanocytes.**

Les **mélanocytes** sont plus nombreux chez les individus à la peau fortement pigmentée que chez les individus à peau claire.



Couche choriocapillaire

Les capillaires de la couche choriocapillaire se connectent avec les artères (branches des artères ciliaires postérieures) et les veines (veines du vortex) du stroma choroïdien.

La couche choriocapillaire apporte les nutriments aux **couches externes de la rétine**.

Drusen

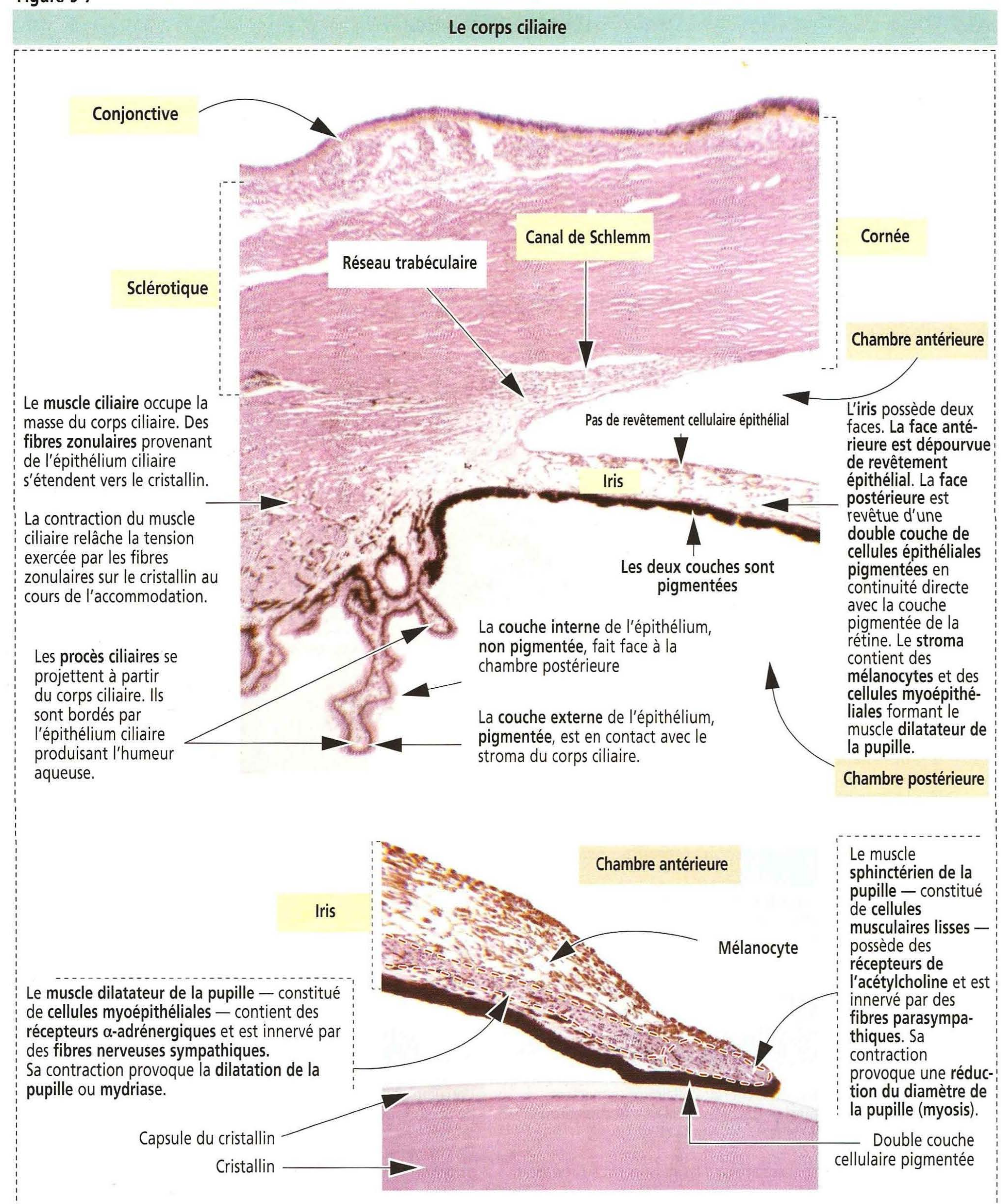
L'accumulation de matériel du côté interne de la membrane de Bruch forme des régions saillant vers l'intérieur appelées ***drusen*** (Ger. *druse*, nodule pierreux).
De volumineux drusen éloignent les photorécepteurs de leur irrigation sanguine. Si la séparation est trop importante, l'épithélium pigmentaire et les photorécepteurs dégénèrent.

2. Le double épithélium, lisse à son extrémité postérieure (pars plana), présente des replis à son extrémité antérieure (pars plicata) pour former les **procès ciliaires**.

3. L'**humeur aqueuse** est sécrétée par les cellules épithéliales des procès ciliaires irriguées par des capillaires fenêtrées (Figure 9-8).

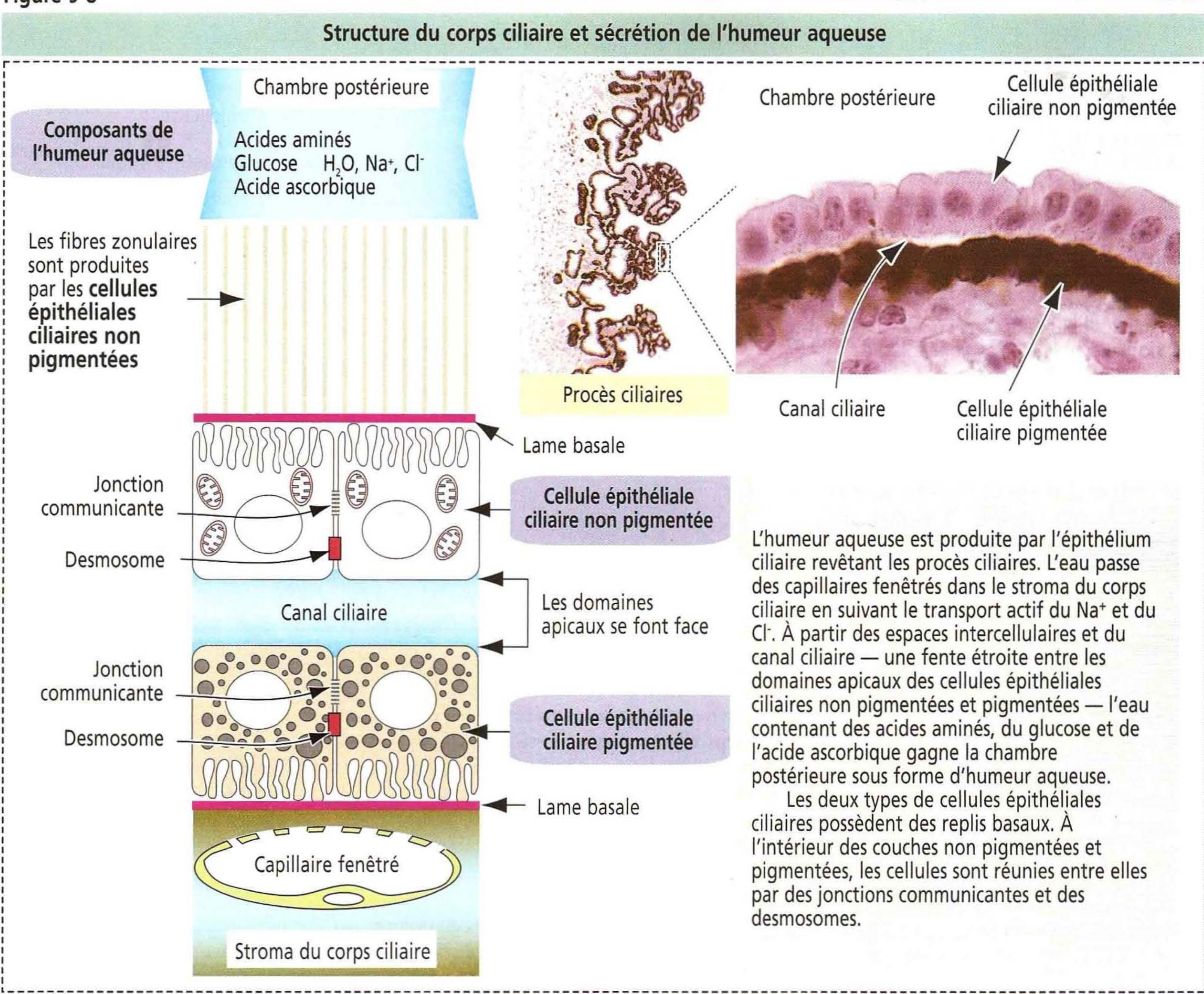
Figure 9-7

Le corps ciliaire



L'épithélium ciliaire est une extension de la rétine au-delà de l'ora serrata recouvrant la face interne du corps ciliaire. Il est constitué de deux couches : une **couche interne de cellules non pigmentées —** prolongement direct de la rétine sensorielle — faisant face à la chambre postérieure, et une **couche externe de cellules pigmentées —** en continuité avec l'épithélium pigmentaire rétinien — en contact avec le stroma du corps ciliaire. Au niveau où l'épithélium est proche de la base de l'iris, les cellules de la couche interne accumulent des granules de pigment et les deux couches sont pigmentées. **L'humeur aqueuse est sécrétée par les cellules épithéliales des procès ciliaires** irriguées par des **capillaires fenêtrés.** Les fibres zonulaires, normalement associées aux procès ciliaires, ne sont pas visibles ici mais le sont à la Figure 9-11.

Figure 9-8



L'**iris** est un prolongement du corps ciliaire et se situe devant le cristallin. À ce niveau, il forme un pont pour la circulation de l'humeur aqueuse entre les chambres antérieure et postérieure de l'œil tout en contrôlant la quantité de lumière qui pénètre dans l'œil.

L'iris a deux composants : (1) une face **antérieure uvéale** ou **stromale** et (2) une face **postérieure neuro-épithéliale**.

La **face antérieure** (externe) **uvéale**, d'origine mésenchymateuse, a une surface irrégulière. Elle est formée de **fibroblastes** et de **mélanocytes** pigmentés inclus dans une matrice extracellulaire. Le nombre de mélanocytes pigmentés détermine la couleur de l'iris. Chez le sujet albinos, l'iris apparaît rose du fait de la présence d'abondants vaisseaux sanguins. Les vaisseaux sanguins de l'iris ont une distribution radiaire et peuvent ajuster leur longueur en fonction des variations du diamètre pupillaire.

La **face postérieure** (interne) **neuro-épithéliale** est constituée de **deux couches d'épithélium pigmentaire**. La couche externe, en continuité avec la couche pigmentée de l'épithélium ciliaire, est formée de **cellules myoépithéliales** qui deviennent le muscle **dilatateur de la pupille**. Le **muscle lisse** du **sphincter de la pupille** se situe dans le stroma irien, autour de la pupille.

Les trois chambres de l'œil

L'œil contient trois chambres (voir Figure 9-1) : (1) la **chambre antérieure**, (2) la **chambre postérieure** et (3) la **cavité vitrée** (ou corps vitré).

Figure 9-9

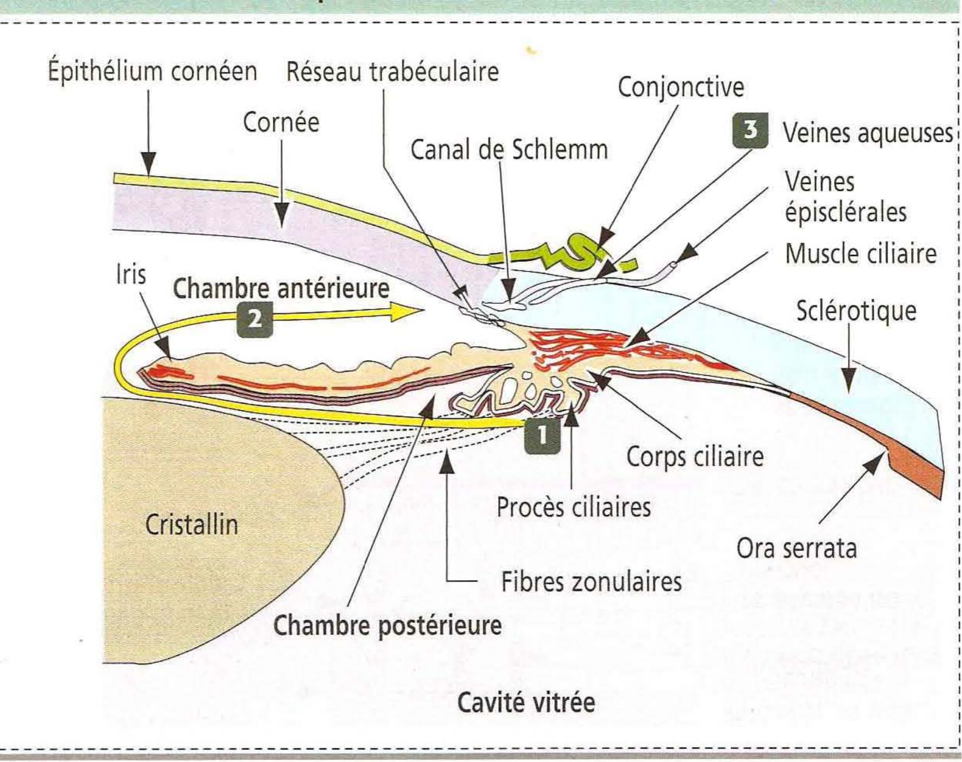
La circulation de l'humeur aqueuse

1 La **flèche** indique le trajet suivi par **l'humeur aqueuse produite par le revêtement épithélial des procès ciliaires.**

2 Le fluide aqueux circule depuis la chambre postérieure vers la chambre antérieure à travers la pupille. Le **canal de Schlemm**, bordé par un **endothélium**, ne communique pas directement avec les espaces du réseau trabéculaire. En fait, le fluide s'infiltre à travers un mince revêtement endothélial et le tissu conjonctif lâche.

3 Les **veines aqueuses** sont des canaux collecteurs drainant le canal de Schlemm dans les **veines épisclérales**.

Le débit de drainage de l'humeur aqueuse s'équilibre avec son débit de sécrétion. Par ce mécanisme, la pression intra-oculaire reste constante (23 mm Hg).



La **chambre antérieure** occupe l'espace situé entre l'**endothélium cornéen** (limite antérieure) et la **face antérieure de l'iris**, la **portion pupillaire du cristallin** et la **base du corps ciliaire** (limite postérieure). L'angle circonférenciel de la chambre antérieure est occupé par le **réseau trabéculaire**, site de drainage de l'humeur aqueuse dans le **canal de Schlemm** (Figures 9-9 et 9-10).

La **chambre postérieure** (voir Figure 9-9) est limitée en avant par la **face postérieure de l'iris** et en arrière par le **cristallin** et les **fibres zonulaires** (ligaments suspenseurs du cristallin). L'angle circonférenciel est occupé par les **procès ciliaires**, site de production de l'humeur aqueuse.

La **cavité vitrée** ou corps vitré est occupée par une substance gélatineuse transparente — l'**humeur vitrée** — et s'étend du cristallin à la rétine. L'humeur vitrée contient surtout de l'eau (99 %), et de l'acide hyaluronique et des fibres de collagène produits par les **hyalocytes**.

Le cristallin

La cornée, les trois chambres de l'œil et le cristallin représentent les trois structures transparentes à travers lesquelles la lumière peut passer pour atteindre la rétine.

Le cristallin est une structure transparente, biconvexe, élastique et avasculaire (Figure 9-11). Les **fibres zonulaires**, qui partent de l'épithélium ciliaire et s'attachent sur la portion équatoriale de la capsule, le maintiennent en place.

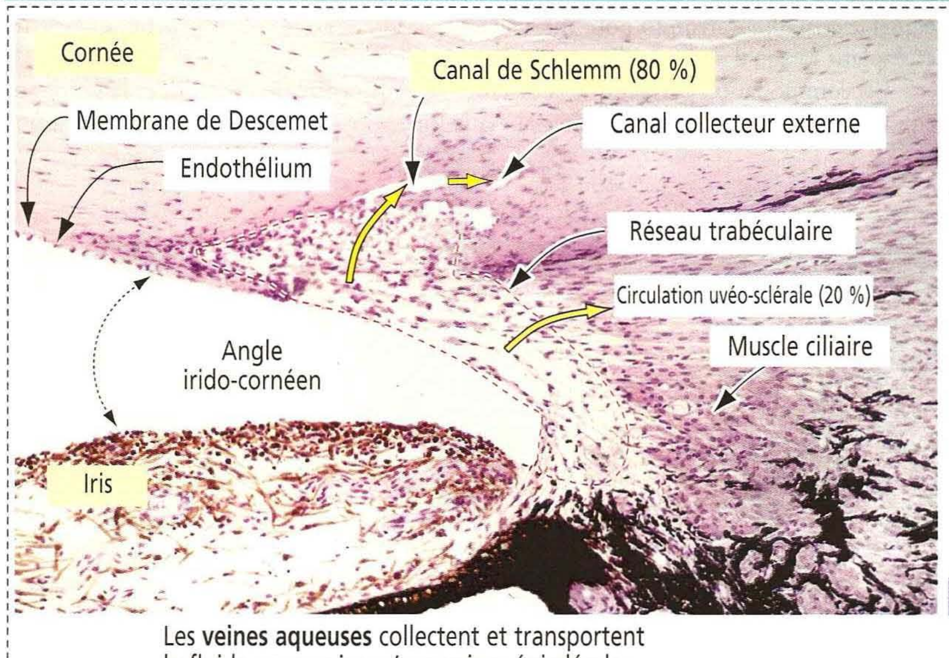
Le cristallin est composé de trois parties : (1) la **capsule cristallinienne**, (2) l'**épithélium cristallinien** et (3) la **substance cristallinienne**, constituées des **fibres cellulaires cristalliniennes corticales** et **nucléaires**.

La **capsule cristallinienne** est une épaisse structure de type membrane basale, transparente, entourant le cristallin. Sous la portion antérieure de la capsule, on trouve une simple couche de **cellules épithéliales cubiques** qui s'étend en arrière jusqu'à la région équatoriale. Il n'y a pas de couche cellulaire épithéliale sous la portion postérieure de la capsule.

Dans la **région corticale du cristallin**, des cellules allongées disposées concentriquement (appelées **fibres cristalliniennes corticales**) **naissent de l'épithélium antérieur au niveau de la région équatoriale**. Les fibres cristalliniennes corticales contiennent chacune un noyau et des organites. Le noyau et les organites peuvent disparaître lorsque les fibres cristalliniennes corticales se rapprochent du centre du cristallin — **la région des fibres cristalliniennes nucléaires**.

Figure 9-10

Le canal de Schlemm



Le canal de Schlemm est un **vaisseau annulaire** modifié formant un **cercle complet** à l'apex de la chambre antérieure de l'œil (**angle irido-cornéen**).

Le canal de Schlemm est la principale voie d'évacuation (80 %) de l'humeur aqueuse produite par les procès ciliaires. L'infiltration du liquide dans le tissu conjonctif entourant les fibres musculaires du corps ciliaire représente une voie mineure (20 %) d'élimination du liquide (**circulation uvéo-sclérale**). Le fluide gagne la sclérotique et est drainé par des veines et des vaisseaux lymphatiques.

Les **veines aqueuses** collectent et transportent le fluide aqueux jusqu'aux veines épisclérales

Plexus scléral

Canal de Schlemm

Canal collecteur externe

Réseau trabéculaire

Application clinique : le glaucome

Un obstacle situé sur le circuit de drainage de l'humeur aqueuse provoque l'augmentation de la pression intra-oculaire, entraînant des lésions progressives de la rétine et une cécité en l'absence de traitement. Cette maladie est appelée **glaucome** ; elle se traduit typiquement par des douleurs et des nausées.

On reconnaît deux formes de glaucome : (1) Le **glaucome à angle ouvert**, la forme la plus fréquente, survient lorsque le réseau trabéculaire draine l'humeur aqueuse mais que le canal de Schlemm est obstrué. (2) Le **glaucome à angle fermé** survient lorsque l'humeur aqueuse ne peut atteindre le réseau trabéculaire en raison d'un processus inflammatoire de l'uvée (uvéite) qui bloque l'accès du liquide au réseau de drainage.

La chirurgie destinée à restaurer la circulation du fluide consiste à utiliser un laser pour cribler de petits trous le réseau trabéculaire (**trabéculoplastie**) autour du limbe scléro-cornéen.

La différenciation cellulaire du cristallin n'est représentée que par des protéines du cytosquelette : (1) la **filensine**, un filament intermédiaire possédant des sites d'attachement pour les cristallines et (2) des protéines spécifiques du cristallin appelées **cristallines** (α, β et γ). La filensine et les cristallines maintiennent la conformation et la transparence de la cellule fibreuse cristallinienne.

Les cellules fibreuses cristalliniennes s'entrecroisent dans la **région de suture** médiane. Au niveau de ces points de contact, des jonctions communicantes et des desmosomes unissent les prolongements cytoplasmiques opposés.

La région corticale interne et le cœur du cristallin sont constitués de fibres cristalliniennes vieillies ayant perdu leur noyau. Environ 80 % du glucose disponible est métabolisé au niveau du cristallin.

Le cristallin est soutenu par le **ligament suspenseur** (**fibres zonulaires**), formé par des faisceaux de filaments reliant le corps ciliaire à la zone équatoriale du cristallin. Le corps ciliaire et les fibres zonulaires jouent un rôle dans l'accommodation.

Application clinique : cataracte

La **cataracte** correspond à une opacification du cristallin due à une modification de la solubilité des protéines cristalliniennes. Cette situation, observée avec l'âge et au cours du diabète, provoque une dispersion de la lumière intense par les agrégats de filensine et de cristallines, et rend la vision imprécise.

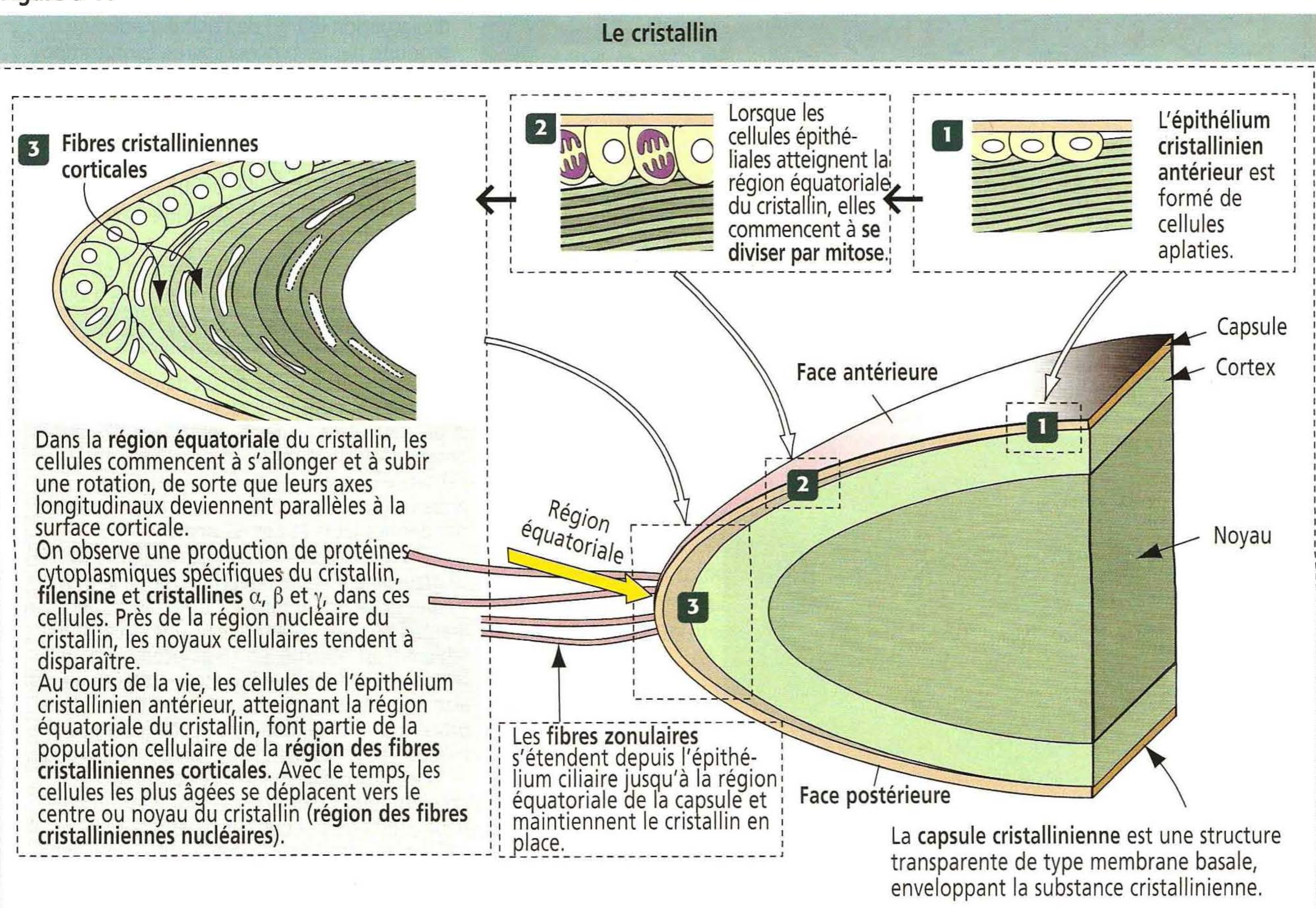
Accommodation

La finesse de vision des images éloignées et proches convergeant vers la rétine dépend de la **forme** du cristallin (Figure 9-12). L'**accommodation** se définit comme le processus par lequel le cristallin **s'arrondit** pour mettre au point l'image d'un **objet proche** sur la rétine et s'aplatit lorsqu'il s'agit de distinguer un **objet éloigné**.

L'accommodation permet que la distance entre le centre du cristallin et la rétine soit équivalente à la distance focale nécessaire à la formation d'une image nette sur la rétine.

Figure 9-11

Le cristallin



Épithélium cristallinien antérieur

Noyaux « fantômes »

Noyau

Fibre zonulaire

Épithélium ciliaire

Fibres cellulaires cristalliniennes nucléaires

Fibres cellulaires cristalliniennes corticales

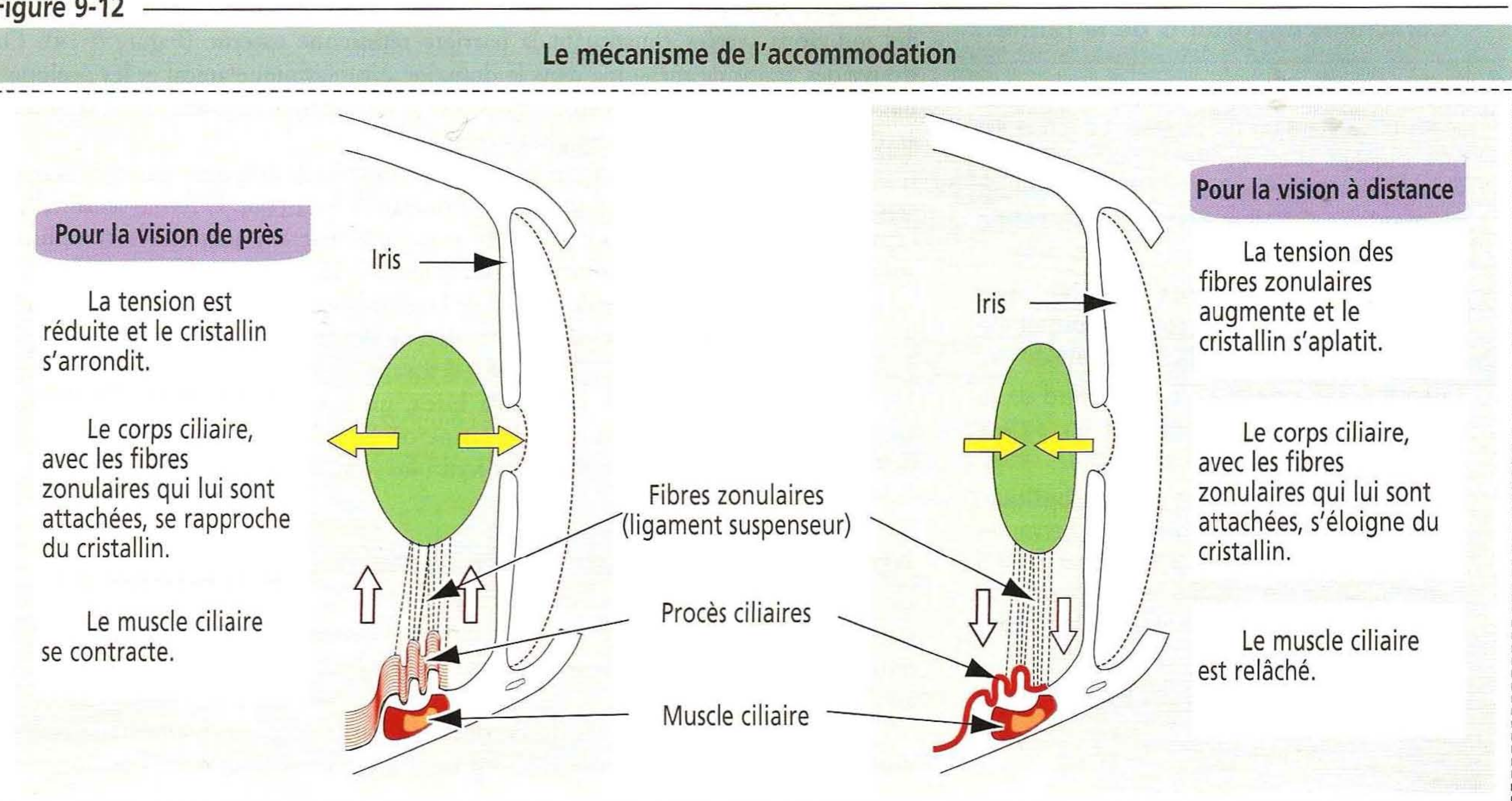
Nutrition et métabolisme du cristallin

Bien que dépourvu de vaisseaux sanguins, le cristallin est métaboliquement actif. Les nutriments proviennent de l'humeur aqueuse. Structurellement, le cristallin est principalement constitué d'eau et de protéines. Les protéines essentielles sont la **filensine** et les **cristallines** α, β et γ, qui restent sous forme soluble dans le cytoplasme des fibres cellulaires cristalliniennes.

Lorsque ces protéines deviennent insolubles (âge, diabète), le cristallin s'opacifie. Ce phénomène est appelé **cataracte**.

Le glucose est le principal métabolite du cristallin. Lorsque la concentration de glucose est élevée (diabète), un produit intermédiaire, le **sorbitol**, s'accumule. Un excès de sorbitol réduit la solubilité des cristallines, aboutissant à l'opacification du cristallin.

Figure 9-12



Trois composants participent au processus de l'accommodation : (1) le **muscle ciliaire**, (2) le **corps ciliaire** et (3) les **ligaments suspenseurs**, insérés au niveau de la région équatoriale de la capsule du cristallin.

Lorsque le muscle ciliaire **se contracte**, le corps ciliaire se déplace vers le cristallin. De ce fait, la tension des ligaments suspenseurs diminue et la capsule élastique du cristallin lui permet de prendre une forme sphérique. Un cristallin arrondi facilite la **vision de près**.

Lorsque le muscle ciliaire **se relâche**, le corps ciliaire augmente la tension des ligaments suspenseurs qui exercent une traction sur le pourtour du cristallin qui s'aplatit. Un cristallin aplati permet une **vision à distance**. Cette condition est appelée **emmétropie** (Gr. *emmetros*, dans la mesure appropriée ; *opia*, se rapportant à l'œil) ou vision normale.

Si le globe oculaire est trop profond ou que la courbure du cristallin n'est pas assez plate, l'image d'un objet éloigné se forme dans un plan situé **en avant de la rétine**. Les objets éloignés apparaissent flous mais la vision de près est normale. Cette condition est appelée **myopie** (Gr. *myein*, fermer).

Si le globe oculaire est trop superficiel ou que la courbure du cristallin est trop plate, l'image d'un objet éloigné se forme dans un plan situé **en arrière de la rétine**. Les objets éloignés sont nets mais les objets plus proches ne le sont pas. Cette condition est appelée **hypermétropie** (Gr. *hyper*, au-dessus).

En vieillissant, l'être humain devient hypermétrope car le cristallin perd de son élasticité. Cette forme d'hypermétropie est appelée **presbytie** (Gr. *presbys*, vieil homme).

Les difficultés d'accommodation peuvent être compensées par le port de lentilles correctrices. Une lentille divergente corrige la myopie, une lentille convergente corrige l'hypermétropie.

La couche interne de l'œil : la rétine

La rétine est constituée de deux régions (Figure 9-13) : (1) l'**épithélium pigmentaire rétinien non sensoriel** externe et (2) la **rétine sensorielle** interne.

L'**épithélium pigmentaire rétinien non sensoriel** est une simple couche de cellules cubiques s'étendant de la périphérie du disque optique à l'**ora serrata** où elle se continue par la couche pigmentée de l'épithélium ciliaire.

Caractères importants de la rétine

La rétine dérive du neuro-ectoderme et représente une extension du cerveau. La rétine est une tunique stratifiée de cellules nerveuses formée de deux couches : (1) l'**épithélium pigmentaire rétinien** externe et (2) la **rétine sensorielle** interne.

L'**épithélium pigmentaire rétinien non sensoriel** est une **simple couche épithéliale cubique** contenant des granules de **mélanine**.

La **rétine sensorielle** s'étend du bord de la périphérie du **disque optique** en arrière jusqu'à l'**épithélium ciliaire** en avant.

Le disque optique inclut la **papille optique**, formée par la protrusion des fibres nerveuses provenant de la rétine pour constituer le nerf optique. La papille optique est dépourvue de photorécepteurs et représente la **tache aveugle** de la rétine.

La **fovea centralis** correspond à la zone où la vision est la plus fine.

Le domaine apical de l'épithélium pigmentaire non sensoriel cubique est scellé par des **jonctions serrées** constituant la **barrière rétinienne externe** (Figure 9-14). On trouve des grains de mélanine dans le domaine cytoplasmique apical et les prolongements apicaux de ces cellules épithéliales. Les grains de mélanine absorbent la lumière excessive arrivant au niveau des photorécepteurs.

La face apicale de l'épithélium est munie de **microvillosités** qui entourent la partie externe des photorécepteurs (cônes et bâtonnets). À ce niveau, la rétine sensorielle et l'épithélium pigmentaire sont attachés entre eux par un matériel extracellulaire amorphe, la **matrice interphotoréceptrice** (Figure 9-15).

La **rétine sensorielle** interne s'étend de la périphérie du **disque optique** à l'**épithélium ciliaire**. La rétine sensorielle possède deux zones importantes à retenir sur le plan structural et fonctionnel : (1) la **fovea centralis**, une petite dépression d'environ 2,5 mm de diamètre, et (2) la **macula lutea**, un anneau jaune entourant la fovea centralis. **La fovea est la région de la rétine où la vision est la plus fine et elle est traversée par l'axe visuel**. Nous reviendrons plus loin sur ces structures.

Application clinique : décollement de rétine

Une séparation des deux couches par traumatisme, maladie vasculaire, troubles métaboliques ou vieillissement correspond à un **décollement de rétine**. Le décollement de rétine affecte la viabilité de la rétine sensorielle et peut être corrigé par une chirurgie au laser.

Les conséquences cliniques du décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien non sensoriel de la rétine sensorielle sont très importantes à cause des fonctions exercées par l'épithélium pigmentaire :

1. Le **transport de nutriments depuis les vaisseaux sanguins choroïdiens jusqu'aux couches externes de la rétine sensorielle**.
2. L'**élimination des déchets métaboliques de la rétine sensorielle**.
3. La **phagocytose et le recyclage actifs des disques des photorécepteurs détachés** de la portion externe des cônes et des bâtonnets.

Figure 9-13

Les différentes régions de la rétine

Le disque optique est dépourvu de photorécepteurs, de cellules bipolaires et de cellules ganglionnaires. On ne trouve à son niveau que des axones non myélinisés quittant la rétine et pénétrant dans le nerf optique.

Dans la macula lutea, les cônes prédominent et on ne trouve que quelques bâtonnets. Les petits vaisseaux rétiniens forment de fines anses à la périphérie de la macula lutea.

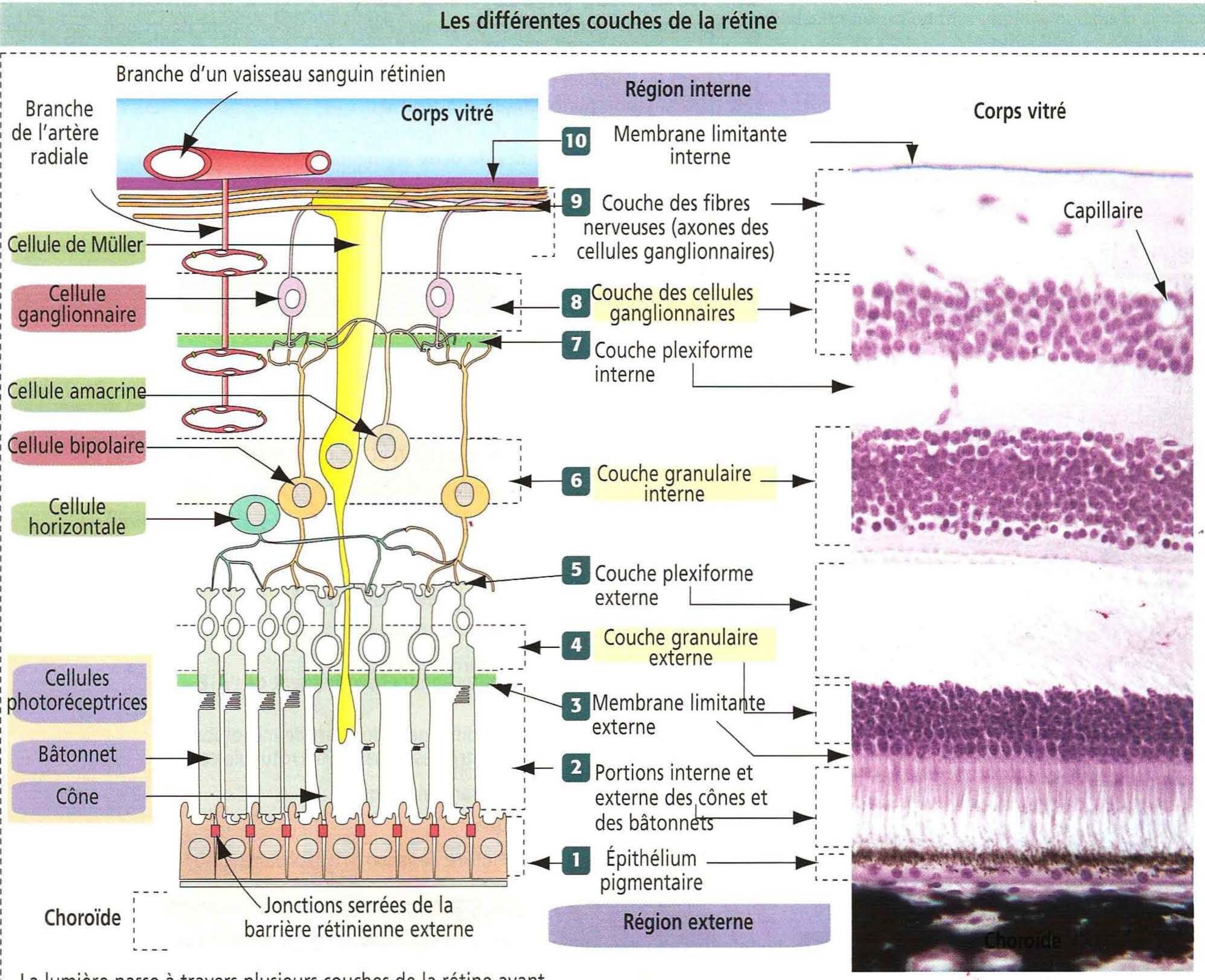
Dans la fovea centralis, les cônes prédominent et sont étroitement serrés. Les cellules de la rétine sont inclinées par rapport à l'épithélium pigmenté. Cet arrangement permet aux photorécepteurs de recevoir la lumière qui n'est pas passée à travers les autres couches cellulaires de la rétine.

4. La **synthèse des composants de lame basale de la membrane de Bruch** à laquelle l'épithélium pigmentaire rétinien est fermement attaché.

5. Le rôle essentiel de l'épithélium dans la **formation du photopigment, la rhodopsine**, en régénérant le photopigment décoloré par conversion du **tout-*trans*-rétinol** en **rétinal** qui retourne vers les photorécepteurs par l'intermédiaire de la **protéine de liaison à l'interphotorécepteur rétinoïde** (IRBP), une protéine essentielle de la matrice interphotoréceptrice (voir Figure 9-15).

Figure 9-14

Les différentes couches de la rétine



La lumière passe à travers plusieurs couches de la rétine avant d'activer les cellules photoréceptrices à cônes et à bâtonnets. Les couches de la rétine observées sur la microphotographie sont représentées sur le schéma voisin. Les synapses entre les cellules de chaque couche de la rétine sont également dessinées.

Les branches radiales des vaisseaux sanguins (artères et veines) — situées à la surface de la rétine — sont interconnectées par des **lits capillaires** présents dans les couches internes de la rétine. Ces **lits capillaires rétiniens** sont bordés par des **cellules endothéliales** unies par des **jonctions serrées,** formant une **barrière interne entre le sang et la rétine.** Les **jonctions serrées unissant les cellules de l'épithélium pigmentaire** constituent une **barrière rétinienne externe.**

Vous remarquerez que :
Les noyaux des cônes et des bâtonnets sont situés dans la **couche granulaire externe.**
Les axones des cônes et des bâtonnets se projettent dans la **couche plexiforme externe** et établissent des synapses avec les dendrites des cellules bipolaires.

Les noyaux des cellules bipolaires contribuent à la formation de la **couche granulaire interne.**
Les axones des cellules bipolaires établissent des synapses avec les dendrites des cellules ganglionnaires dans la **couche plexiforme interne.**
Les axones des **cellules ganglionnaires** deviennent une partie du nerf optique.
Les **cellules de Müller** s'étendent sur la quasi-totalité de l'épaisseur de la rétine. La **membrane limitante interne** représente leur membrane basale. Leurs noyaux constituent une partie de la couche granulaire interne.
La **membrane limitante externe** correspond à des complexes jonctionnels (**zonula adherens**) entre bâtonnets, cônes et cellules de Müller.
Les **cellules horizontales** établissent des synapses avec plusieurs cônes et bâtonnets.
Les **cellules amacrines** établissent des synapses avec les axones des cellules bipolaires et les dendrites des cellules ganglionnaires.

Les différentes couches cellulaires de la rétine

La **rétine sensorielle** comprend quatre types de cellules (voir Figure 9-14) :

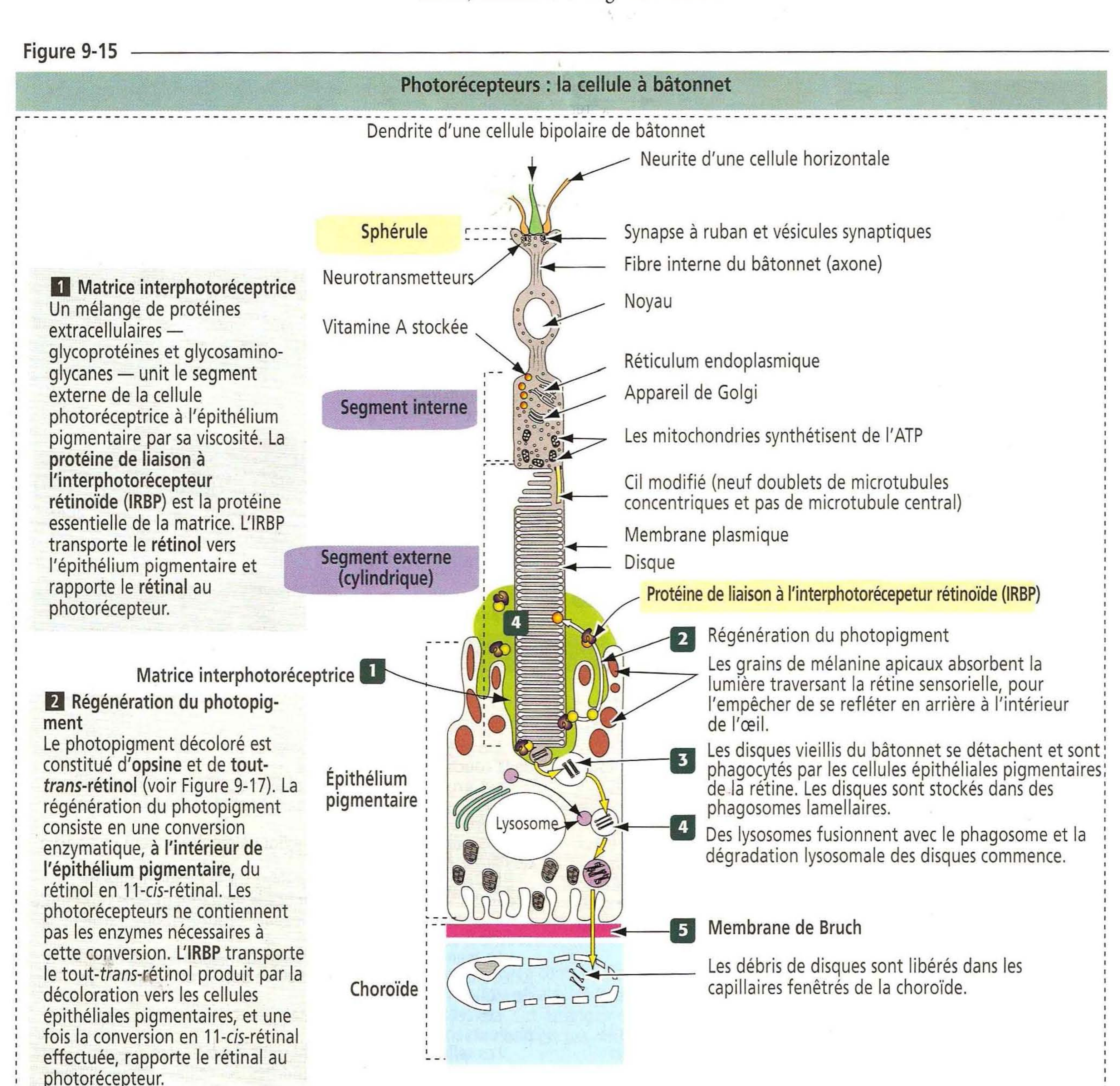
1. Des **neurones photorécepteurs** — les **cônes** et les **bâtonnets**.
2. Des **neurones de conduction** — les **cellules bipolaires** et les **cellules ganglionnaires**.
3. Des **neurones d'association** — les **cellules amacrines** et les **cellules horizontales**.
4. Des **cellules de soutien de la névroglie** — les **cellules de Müller**.

Les neurones photorécepteurs : cônes et bâtonnets

Les bâtonnets (Figure 9-15) et les cônes (Figure 9-16) occupent des régions spécifiques de la rétine sensorielle. Les cônes, qui prédominent au niveau de la fovea centralis, perçoivent les couleurs et les détails. Les bâtonnets, concentrés à la périphérie, jouent un rôle dans la vision périphérique et nocturne.

Cônes et bâtonnets sont des cellules allongées à polarité structurale et fonctionnelle spécifique. Ils sont constitués de deux segments principaux : un **segment** (n.d.t. : ou article) **externe** et un **segment interne**.

Figure 9-15



1 Matrice interphotoréceptrice
Un mélange de protéines extracellulaires — glycoprotéines et glycosaminoglycanes — unit le segment externe de la cellule photoréceptrice à l'épithélium pigmentaire par sa viscosité. La **protéine de liaison à l'interphotorécepteur rétinoïde (IRBP)** est la protéine essentielle de la matrice. L'IRBP transporte le **rétinol** vers l'épithélium pigmentaire et rapporte le **rétinal** au photorécepteur.

2 Régénération du photopigment
Le photopigment décoloré est constitué d'**opsine** et de **tout-*trans*-rétinol** (voir Figure 9-17). La régénération du photopigment consiste en une conversion enzymatique, **à l'intérieur de l'épithélium pigmentaire**, du rétinol en 11-*cis*-rétinal. Les photorécepteurs ne contiennent pas les enzymes nécessaires à cette conversion. L'**IRBP** transporte le tout-*trans*-rétinol produit par la décoloration vers les cellules épithéliales pigmentaires, et une fois la conversion en 11-*cis*-rétinal effectuée, rapporte le rétinal au photorécepteur.

Application clinique : rétinite pigmentaire

La rétinite pigmentaire (RP) englobe un groupe de rétinopathies héréditaires conduisant à la cécité. Le premier signe de RP est la survenue d'une cécité nocturne par dégénérescence des cellules photoréceptrices à bâtonnets. L'irrigation sanguine de la rétine diminue et on observe un pigment à la surface de la rétine (d'où l'appellation rétinite pigmentaire).

Les gènes RP sont situés sur le **chromosome X** et le **chromosome 3**. Le gène codant pour le pigment visuel, la **rhodopsine**, est également situé dans la même région du chromosome 3. Ce sont des mutations du gène de la rhodopsine qui sont responsables de la RP. La **périphérine**, un composant protéique des bâtonnets, est codée par un gène de la famille RP situé sur le **chromosome 6**.

Le segment externe contient des empilements de **disques membraneux** aplatis contenant un photopigment. Les disques sont des replis de membrane plasmique qui se forment au niveau du **cil**, la zone d'union entre le segment externe et le segment interne.

Les différents constituants des disques sont synthétisés dans le segment interne puis migrent dans le segment externe à travers l'étroit pont cytoplasmique contenant le cil. La production et le turn-over des disques sont continus. Les nouveaux disques s'ajoutent au niveau du cil. Les disques vieillis se déplacent apicalement vers l'épithélium pigmentaire de la rétine et sont phagocytés par les cellules épithéliales dès qu'ils ont atteint le sommet du segment externe. La durée du processus de recyclage du disque est d'environ 10 jours.

Le **segment interne** contient d'abondantes mitochondries impliquées dans la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP), un appareil de Golgi et du réticulum endoplasmique rugueux et lisse. Le cil est constitué de **neuf doublets de microtubules périphériques** mais **pas de paire de microtubules centrale**. La portion terminale des photorécepteurs, analogue à celle d'un axone, établit des contacts synaptiques avec les prolongements cytoplasmiques — appelés **neurites** — des cellules bipolaires et horizontales.

Il existe trois **différences significatives entre les bâtonnets et les cônes :**

1. Le **segment externe, cylindrique dans les bâtonnets, est de forme conique dans les cônes.**

2. Les **bâtonnets** se terminent par une petite protubérance appelée **sphérule**, en contact avec les dendrites des cellules bipolaires et les neurites des cellules horizontales. Les **cônes** se terminent par un **pédicule** plus épais. Ce dernier établit également des synapses avec les cellules bipolaires et horizontales. Les terminaisons synaptiques des

Figure 9-16

Photorécepteurs : la cellule à cône

Pédicule
Synapse à ruban et vésicules synaptiques
Fibre interne du cône (axone)
Noyau
Réticulum endoplasmique
Vitamine A stockée
Appareil de Golgi
Segment interne
Corpuscule basal
Cil modifié (neuf doublets de microtubules périphériques et pas de microtubules centraux)
Segment externe (en forme de cône)
Segments externes et internes des photorécepteurs
Épithélium pigmentaire de la rétine
Membrane de Bruch
Choroïde

Les disques des cônes contiennent un photopigment appelé **iodopsine** (et non rhodopsine comme dans les bâtonnets). L'iodopsine contient une opsine appelée **photopsine** (l'opsine de la rhodopsine est appelée **scotopsine**).

Les mécanismes chimiques généraux de stimulation des photorécepteurs à cônes sont exactement les mêmes que ceux des photorécepteurs à bâtonnets. **Le pigment visuel des cônes est sensible à la couleur. Le photopigment des bâtonnets est principalement sensible à la lumière mais est également capable de voir les couleurs.**

Il existe trois types de cônes, chacun contenant un photopigment différent sensible au **bleu**, au **vert** ou au **rouge**. Une stimulation équivalente de tous les cônes sensibles au bleu, au vert et au rouge produit l'impression de couleur blanche.

Application clinique : daltonisme

Lorsqu'un groupe isolé de cônes récepteurs de couleur fait défaut, l'individu ne peut distinguer certaines couleurs entre elles. Par exemple, la perte des pigments visuels des cônes sensibles au vert et au rouge est à l'origine du **daltonisme**, une maladie génétique du sujet masculin transmise par les femmes (gène lié au chromosome X). Les deux gènes codant pour le photopigment du vert et du rouge siègent sur le **chromosome X**.

Figure 9-17

La rhodopsine

Les photorécepteurs répondent à la lumière par un mécanisme appelé décomposition du pigment ou décoloration. Au cours de ce phénomène, le photopigment appelé rhodopsine absorbe un photon et se transforme chimiquement en un autre composant moins sensible à la lumière.

La plupart des récepteurs sensoriels se dépolarisent en réponse à un stimulus et libèrent des neurotransmetteurs. Cependant, lorsqu'un photorécepteur est activé par la lumière, sa membrane plasmique devient **hyperpolarisée** et la libération de neurotransmetteurs cesse. L'hyperpolarisation est due à l'interruption de l'afflux d'ions dans le photorécepteur.

La **rhodopsine** est un photopigment présent dans la membrane des disques des segments externes des bâtonnets (n.d.t. : le photopigment contenu dans les disques des cônes est l'iodopsine).

La rhodopsine est constituée de deux composants : (1) l'**opsine** ; (2) le **rétinal chromophore** (un dérivé de la vitamine A). L'opsine détermine quelle longueur d'onde lumineuse sera absorbée par la rétine. Lorsque la lumière frappe la rhodopsine, le 11-*cis*-rétinal est isomérisé en 11-*trans*-rétinal et la rhodopsine change de conformation. Ce changement stimule l'activité enzymatique de l'opsine qui agit sur une seconde protéine signal liée à la membrane, la **transducine**. La transducine appartient à la famille des protéines G.

À son tour, la transducine active la **GMPc-phosphodiestérase**. La phosphodiestérase clive le guanosine monophosphate cyclique (**GMPc**) en guanosine monophosphate (**GMP**). Le clivage du GMPc aboutit à la **fermeture des canaux sodiques**, empêchant l'entrée de Na+ dans la cellule photoréceptrice.

De ce fait, l'électronégativité augmente à l'intérieur de la membrane plasmique et provoque l'hyperpolarisation de l'ensemble de la membrane plasmique du bâtonnet.

3 L'opsine active la transducine.

4 La transducine active la phosphodiestérase.

5 La phosphodiestérase clive le GMPc en GMP et le canal sodique se ferme.

6 La libération de neurotransmetteur au niveau synaptique diminue. La membrane cellulaire est hyperpolarisée car la fuite d'ions Na+ du bâtonnet est supérieure au flux qui pénètre dans le cytoplasme de la cellule photo-réceptrice.

7 Après la stimulation lumineuse, la rhodopsine se dissocie en opsine et en rétinal, un processus appelé **décomposition du pigment** ou **décoloration**. Le 11-*trans*-rétinal est enzymatiquement transformé par les cellules de l'**épithélium pigmentaire** en 11-*cis*-rétinal. Le 11-*cis*-rétinal est ensuite retransporté par la **protéine de liaison à l'interphotorécepteur rétinoïde** vers le photorécepteur où il se recombine avec l'opsine, permettant la régénération des molécules de rhodopsine. Au cours de la régénération de la rhodopsine, la perméabilité de la membrane au Na+ redevient normale tandis que la synthèse du GMPc reprend, permettant l'ouverture du canal sodique.

cônes et des bâtonnets — sphérules et pédicules — comprennent une **synapse à ruban** entourée de **vésicules synaptiques**.

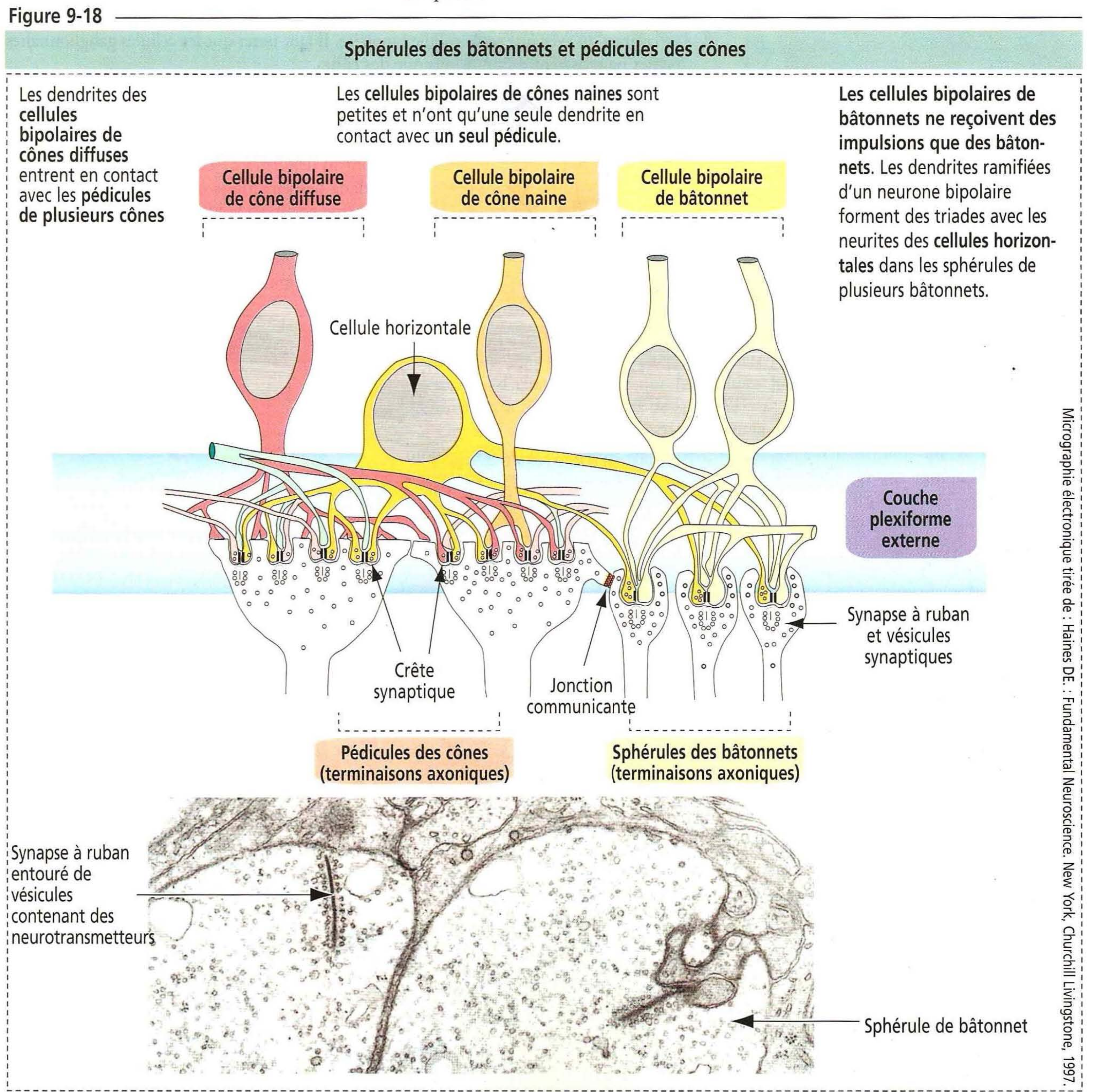
3. Les bâtonnets contiennent un photopigment appelé **rhodopsine** (Figure 9-17). Les cônes contiennent un pigment similaire appelé **iodopsine**. La rhodopsine intervient au cours de la vision nocturne. L'iodopsine permet de percevoir les détails et de distinguer les couleurs (bleu, vert et rouge). La rhodopsine, comme l'iodopsine, est une protéine transmembranaire liée au groupement prosthétique **11-*cis*-rétinal**. La protéine dépourvue de groupement prosthétique est appelée **opsine**.

Il existe trois photopigments différents dans les cônes ayant une absorbance différente pour la lumière et une sensibilité pour la lumière bleue (420 nm), verte (535 nm) ou rouge (565 nm). L'isomérisation du 11-*cis*-rétinal en 11-*trans*-rétinal est identique dans les cônes et les bâtonnets.

Neurones de conduction : cellules bipolaires et ganglionnaires

Les cellules bipolaires et ganglionnaires conduisent l'impulsion reçue des cellules photoréceptrices.

Figure 9-18



On distingue deux classes principales de cellules bipolaires (Figure 9-18) :

1. Les **cellules bipolaires de bâtonnets**, reliées aux **sphérules des bâtonnets.**

2. Les **cellules bipolaires de cônes**, reliées aux **pédicules des cônes.** Ces dernières se répartissent en deux groupes : les **cellules bipolaires de cônes diffuses** et les **cellules bipolaires de cônes naines.**

Les dendrites des **cellules bipolaires de cônes diffuses** se ramifient dans la **couche plexiforme externe** et entrent en contact avec plusieurs pédicules de cônes. Au pôle opposé, l'axone de la cellule bipolaire diffuse s'étend dans la **couche plexiforme interne** et entre en contact avec les dendrites de cellules ganglionnaires.

Les **cellules bipolaires de cônes naines** n'établissent une synapse qu'avec **le pédicule d'un seul cône** et n'ont qu'un axone en contact avec **une seule cellule ganglionnaire.** En résumé, **les cellules bipolaires naines ne relient qu'un seul cône à une fibre nerveuse optique.** En revanche, **les cellules bipolaires de cônes diffuses établissent de nombreux contacts** dans les deux sens. Les noyaux des cellules bipolaires contribuent à la formation de la **couche granulaire interne** de la rétine.

Les **cellules ganglionnaires** étendent leurs dendrites dans la **couche plexiforme interne** ; leurs axones forment une partie du nerf optique. Il existe deux classes de cellules ganglionnaires : (1) les **cellules ganglionnaires diffuses**, en contact avec plusieurs cellules bipolaires, et (2) les **cellules ganglionnaires naines** dont les dendrites n'entrent en contact qu'avec une seule cellule bipolaire. Il faut noter que les cellules ganglionnaires naines ne reçoivent d'impulsions que des cônes.

Neurones d'association (interneurones) : cellules horizontales et amacrines

Les cellules horizontales et amacrines n'ont ni dendrites ni axones, mais seulement des **neurites de conduction qui s'étendent dans des directions opposées.** Les noyaux des cellules horizontales et amacrines forment une **partie de la couche granulaire interne.**

Les cellules horizontales donnent naissance à des **neurites** se terminant sur des **pédicules de cônes.** Une seule neurite ramifiée établit des synapses avec **à la fois des sphérules de bâtonnets et des pédicules de cônes** (Figure 9-18).Ces synapses neuritiques

Figure 9-19

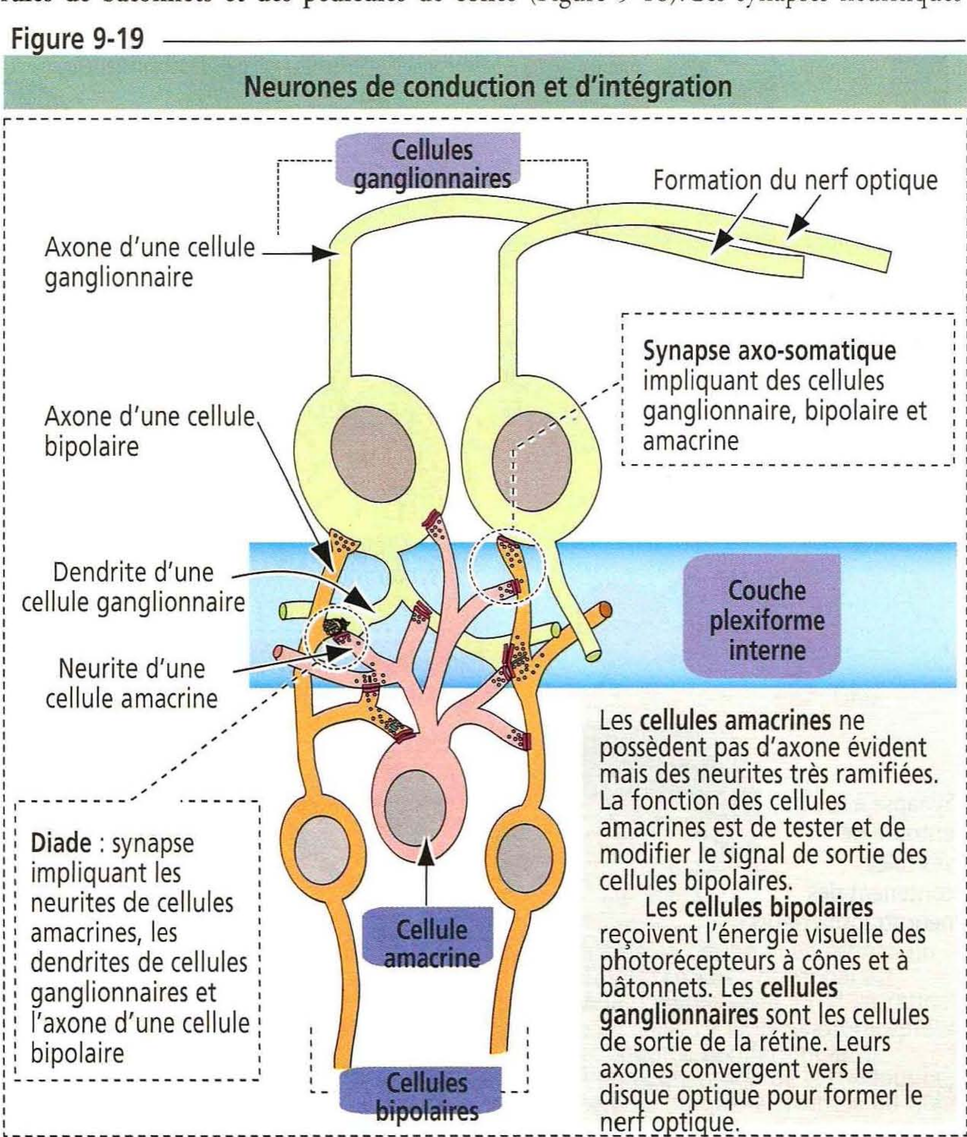
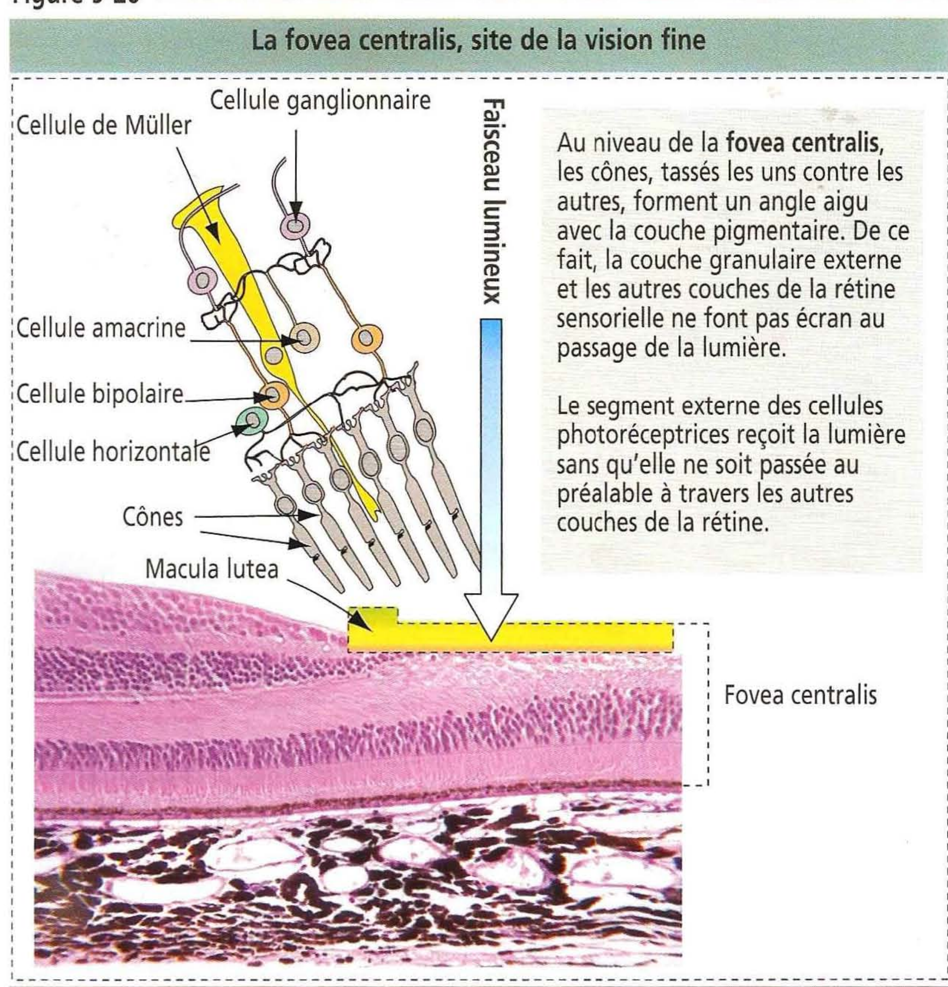


Figure 9-20

La fovea centralis, site de la vision fine



Au niveau de la **fovea centralis,** les cônes, tassés les uns contre les autres, forment un angle aigu avec la couche pigmentaire. De ce fait, la couche granulaire externe et les autres couches de la rétine sensorielle ne font pas écran au passage de la lumière.

Le segment externe des cellules photoréceptrices reçoit la lumière sans qu'elle ne soit passée au préalable à travers les autres couches de la rétine.

s'établissent dans la **couche plexiforme externe** de la rétine. Cette distribution de neurites et d'axones indique que **les cellules horizontales intègrent les cônes et les bâtonnets des régions voisines de la rétine.**

On trouve les **cellules amacrines** dans la partie interne de la **couche granulaire interne.** Elles ne possèdent qu'un seul prolongement neuritique qui se ramifie pour s'unir aux terminaisons axoniques des cellules bipolaires et aux ramifications dendritiques des cellules ganglionnaires (Figure 9-19).

Cellules gliales de soutien : les cellules de Müller

Les noyaux des cellules de Müller sont situés dans la **couche granulaire interne.** Leurs prolongements cytoplasmiques s'étendent vers les **membranes limitantes externe** et **interne.** La membrane limitante interne représente la lame basale des cellules de Müller et sépare la rétine du corps vitré.

Les prolongements cytoplasmiques des cellules de Müller remplissent les espaces situés entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires et ganglionnaires. Au niveau des points de contact avec le segment externe des photorécepteurs, une **zonula adherens** et des **microvillosités** s'étendant à partir des cellules de Müller stabilisent l'association entre les photorécepteurs neuronaux et les cellules gliales de Müller. Cette région de contact est représentée par la structure distincte de la membrane limitante externe. En plus des cellules gliales de Müller, on trouve des cellules de la microglie dans toutes les couches.

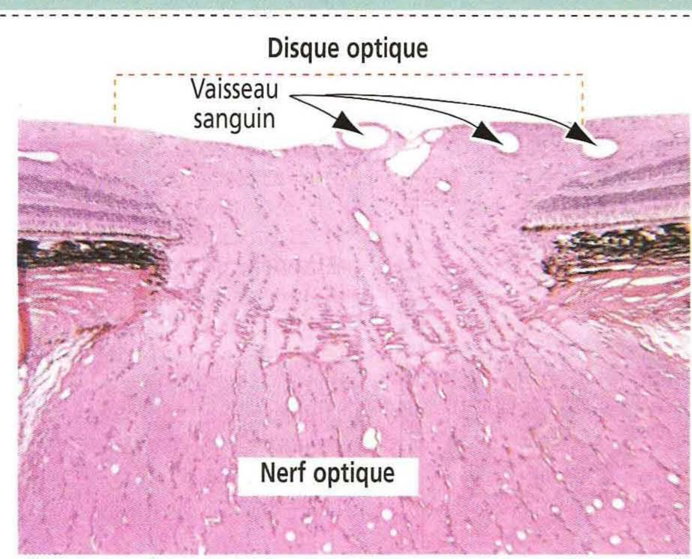
Zones de la rétine à fonctions spécifiques

La **fovea centralis**, entourée par la **macula lutea** (Figures 9-20 et 9-21), est une région de la rétine spécialisée dans la vision précise, dans des conditions d'éclairement d'intensité normale ou faible. Le **disque optique**, incluant la **papille optique**, n'est pas adapté à la vision.

La **fovea centralis** se situe sur le côté temporal du disque optique. **Cette aire contient de très nombreux cônes mais est dépourvue de bâtonnets et de capillaires.** Les cônes établissent des synapses avec des cellules bipolaires, l'ensemble dessinant un **angle aigu** par rapport aux bords de la fovea. Ce caractère histologique permet un libre accès des photorécepteurs à la lumière.

Figure 9-21

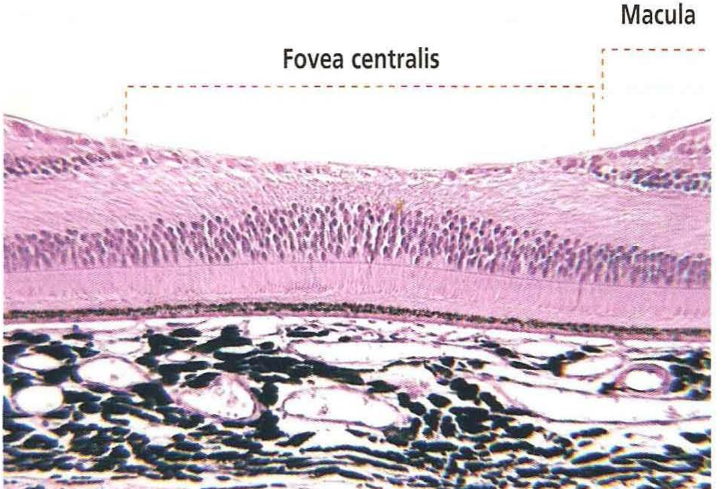
Le disque optique et la fovea centralis



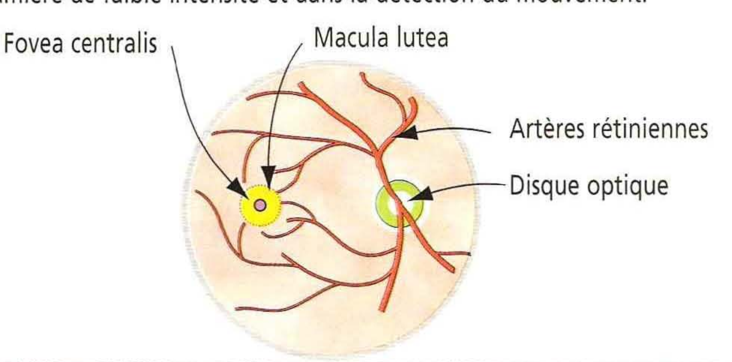
Les axones des cellules ganglionnaires s'incurvent dans le **nerf optique** au niveau du **disque optique**, dépourvu de photorécepteurs et correspondant à la **tache aveugle** de la rétine.

Le disque optique possède une dépression centrale, la **cupule optique**, plus pâle que les fibres nerveuses avoisinantes. Dans le glaucome, une perte de fibres nerveuses se traduit par une augmentation de taille de la surface de la cupule optique.

Les **vaisseaux sanguins rétiniens** peuvent être observés à l'ophtalmoscope. Lorsque la **pression intra-oculaire augmente**, le disque du nerf optique apparaît **concave**. Lorsque la pression intracrânienne augmente, le disque gonfle (**œdème papillaire**) et les veines sont dilatées.



La **macula lutea** — tache jaune due aux **pigments xanthophylles** produit dans les cellules rétiniennes pouvant absorber une lumière de courte longueur d'onde — sert à la vision centrale. En son centre, la **fovea** est responsable de la vision de très haute qualité (n.d.t. : zone la plus discriminative de la rétine). Le reste de la rétine est impliqué dans la vision périphérique. Les **cônes** sont concentrés dans la macula et sont responsables de la vision fine et de la distinction des couleurs. Les **bâtonnets** sont impliqués dans la vision de la lumière de faible intensité et dans la détection du mouvement.



La **macula lutea** est caractérisée par un pigment jaune des couches internes entourant la petite dépression de la fovea.

Le site de sortie de la rétine pour les axones provenant des cellules ganglionnaires correspond au **disque optique**. Le disque optique comprend : (1) la **papille optique**, une protrusion formée par les axones pénétrant dans le nerf optique et (2) la **lame criblée** de la sclérotique, transpercée par les axones du nerf optique. Les photorécepteurs disparaissent au niveau du disque optique qui représente la « tache aveugle » de la rétine. **L'artère et la veine centrales de la rétine traversent le disque optique.**

Paupières, conjonctive et glandes lacrymales

La partie antérieure du globe oculaire est protégée par les paupières, la conjonctive et le fluide produit par les glandes lacrymales.

Chaque **paupière** est constituée de deux parties (Figure 9-22) : (1) une **portion cutanée** externe recouverte d'un épiderme pavimenteux stratifié reposant sur un tissu conjonctif lâche (derme) et du muscle squelettique (**muscle orbiculaire de l'œil**) et (2) une **portion conjonctivale** interne, bordée par une fine membrane muqueuse, la **conjonctive**.

La portion cutanée contient plusieurs annexes cutanées : (1) des **glandes sudoripares** et **sébacées** et (2) trois ou quatre rangées de poils rigides, les **cils**, en bordure des paupières. Les cils sont associés à des glandes sudoripares modifiées appelées **glandes de Moll**.

En regard de la conjonctive, on trouve le **tarse**, un tissu conjonctif fibro-élastique dense contenant de volumineuses glandes sébacées appelées **glandes de Meibomius** (ou **glandes tarsales**). Chaque glande tarsale s'ouvre sur le bord de la paupière. Le tarse est responsable de la rigidité des paupières.

Figure 9-22

La paupière et sa pathologie

Muscle orbiculaire (muscle squelettique)

Tarse (tissu fibro-élastique)

Glande sudoripare

Cristallin

Canal de Schlemm

Cornée

Sclérotique

Glandes de Moll

Épiderme

Cils

Les **glandes de Meibomius (glandes tarsales)** sécrètent un produit riche en lipides retardant l'évaporation du film lacrymal. Les larmes sont produites par la **glande lacrymale** pour protéger la cornée. L'infection et la formation de brèches dans la paroi des glandes tarsales provoquent un gonflement de l'œil appelé **chalazion**.

Cornée

La **conjonctive** est un épithélium stratifié cubique à cylindrique contenant des cellules caliciformes sécrétant du mucus, reposant sur un chorion peu épais.
Elle borde la face antérieure du globe oculaire jusqu'au **limbe scléro-cornéen (conjonctive bulbaire)** et la face interne de la paupière (**conjonctive palpébrale**).
L'exposition permanente à la poussière, au vent et au soleil, provoque une prolifération du chorion du tissu conjonctif sous-conjonctival (**pinguecula**) et la formation d'un épaississement jaunâtre de la conjonctive bulbaire.

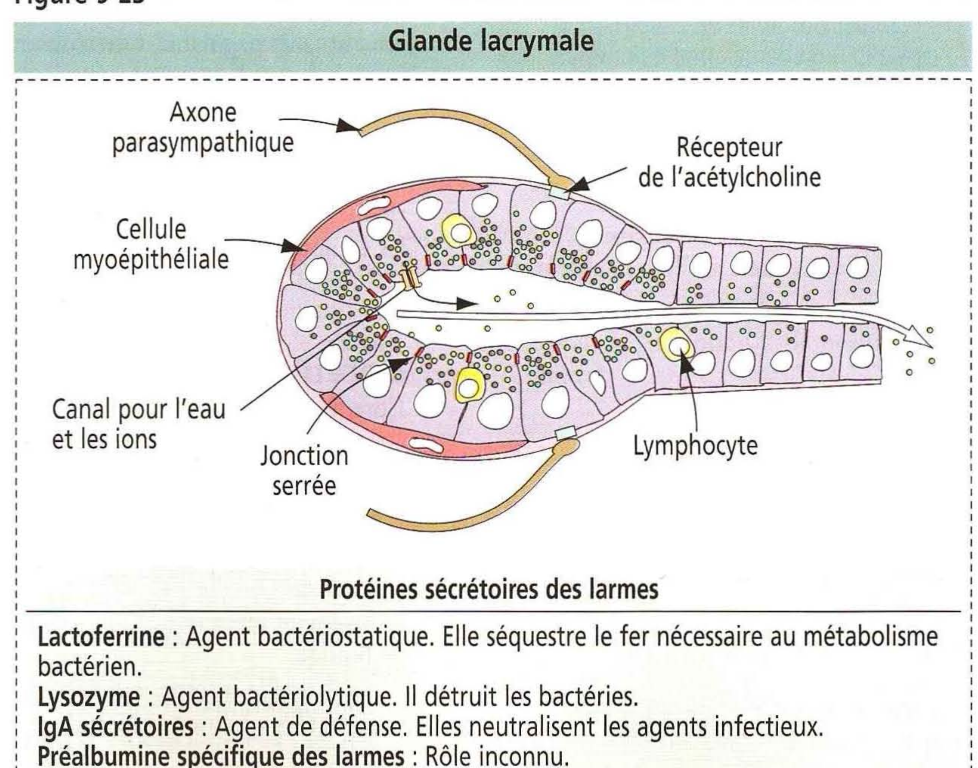
Glandes de Moll

Épiderme

La jonction entre les parties conjonctivale et cutanée est délimitée cliniquement par le **sulcus**, une ligne grise située entre les canaux des glandes de Meibomius et les cils.

Figure 9-23

Glande lacrymale



Protéines sécrétoires des larmes

Lactoferrine : Agent bactériostatique. Elle séquestre le fer nécessaire au métabolisme bactérien.
Lysozyme : Agent bactériolytique. Il détruit les bactéries.
IgA sécrétoires : Agent de défense. Elles neutralisent les agents infectieux.
Préalbumine spécifique des larmes : Rôle inconnu.

La **conjonctive** est en continuité avec le revêtement cutané et s'étend jusqu'au pourtour de la cornée. Elle est constituée de cellules épithéliales polygonales à cylindriques stratifiées associées à des cellules caliciformes muco-sécrétantes. Autour de la cornée, l'épithélium conjonctival devient pavimenteux stratifié et se continue par l'épithélium cornéen. Sous cet épithélium de revêtement, on trouve un chorion contenant des capillaires.

La **glande lacrymale** produit un fluide, **les larmes**, qui s'accumule d'abord dans le sac conjonctival avant de gagner la cavité nasale par l'intermédiaire d'un canal de drainage (**canal lacrymo-nasal**). Les larmes s'évaporent dans la cavité nasale mais peuvent être responsables d'un reniflement si elles sont produites en excès.

La glande lacrymale (Figure 9-23) est une **glande séreuse tubulo-acineuse** contenant des **cellules myoépithéliales.** Elle est organisée en lobes séparés avec 12 à 15 canaux excréteurs indépendants. Les larmes pénètrent dans le canal excréteur à travers les **points lacrymaux** et gagnent le sac et le canal lacrymo-nasal puis se drainent finalement à travers le méat inférieur, dans la cavité nasale.

Les glandes lacrymales reçoivent les influx nerveux de (1) **fibres nerveuses parasympathiques** provenant du ganglion ptérygo-palatin ; **récepteurs de l'acétylcholine** des cellules glandulaires répondant à l'acétylcholine libérée au niveau des terminaisons nerveuses ; et (2) **fibres nerveuses sympathiques** naissant du ganglion cervical supérieur.

Le battement des paupières provoque une compression douce des glandes lacrymales et la libération de liquide. Les larmes gardent humide la surface de la conjonctive et de la cornée et permettent l'élimination des particules de poussière. **La diffusion du mucus sécrété par les cellules épithéliales conjonctivales, la sécrétion huileuse des glandes tarsales et le battement continu des paupières empêchent l'évaporation rapide du film lacrymal.** Les larmes contiennent du **lysozyme**, une enzyme antibactérienne ; de la **lactoferrine** ; des **IgA sécrétoires** ; et de la **préalbumine spécifique des larmes** (voir Figure 9-23).

Une production excessive de larmes survient en présence d'agents chimiques ou physiques irritant la conjonctive, d'une forte intensité lumineuse ou en cas de forte émotion. Une interruption de la sécrétion de larmes ou des lésions des paupières provoquent l'assèchement de la cornée (**œil sec** ou **kérato-conjonctivite sèche**) suivi par l'ulcération, la perforation, la perte de l'humeur aqueuse et la cécité.

Application clinique : l'œil rouge

La rougeur de l'œil est une altération de l'œil très banale et relativement bénigne. Dans certains cas, cependant, un œil rouge traduit une situation de menace pour l'œil.

Une **hémorragie sous-conjonctivale** provoque une rougeur brutale de l'œil et peut résulter d'un traumatisme, de troubles de l'hémostase, d'une hypertension ou d'un traitement anticoagulant. On n'observe ni douleur, ni anomalie de la vision dans ce syndrome.

Les **conjonctivites** sont les causes les plus fréquentes de rougeur de l'œil. Les vaisseaux sanguins superficiels de la conjonctive sont dilatés et provoquent un œdème de la conjonctive et un écoulement. Un écoulement purulent témoigne d'une infection bactérienne — le plus souvent à germes Gram-positifs. Un écoulement aqueux s'observe dans les conjonctivites liées à une infection virale.

L'oreille

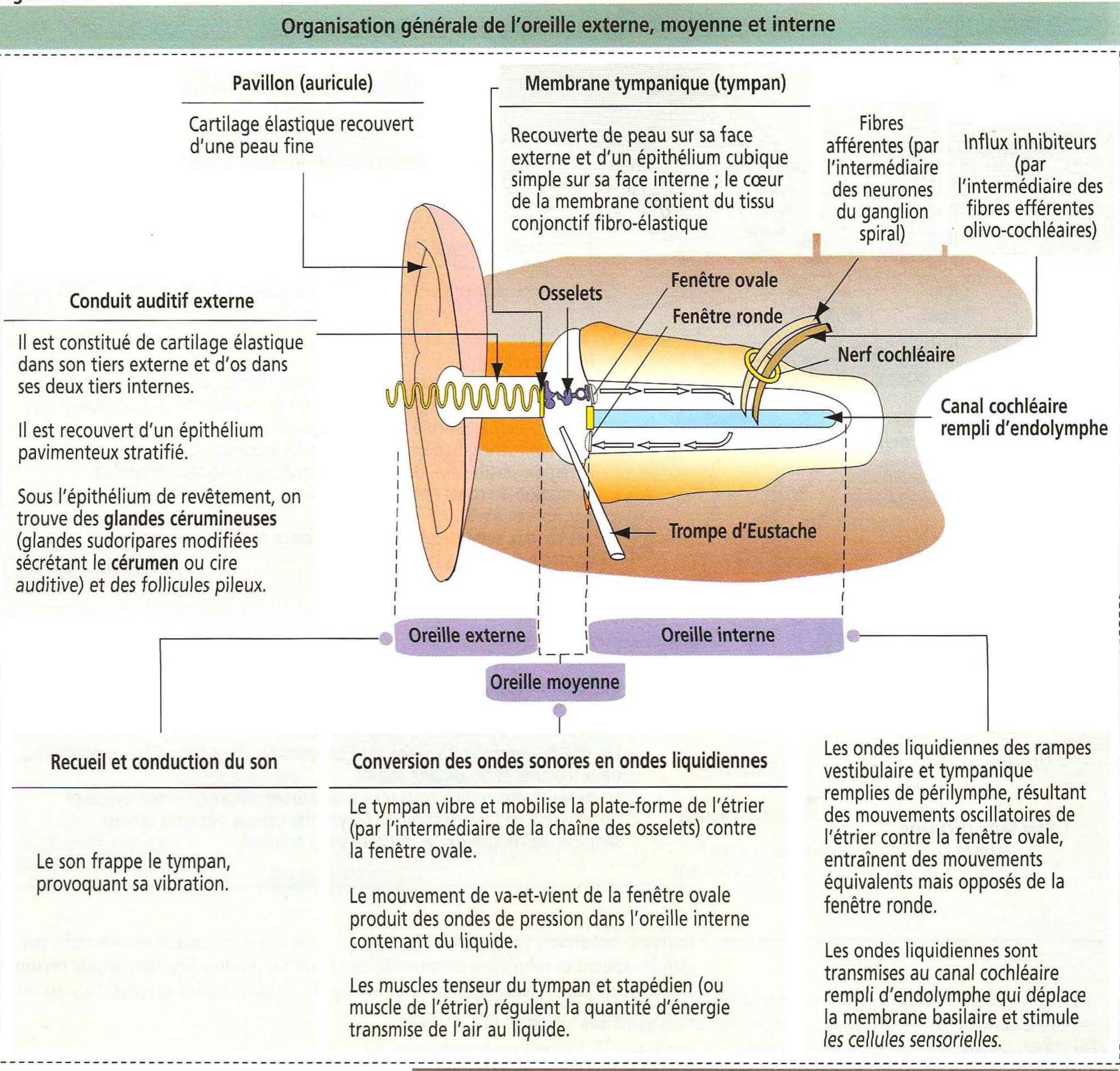
L'oreille est formée de trois parties (Figure 9-24) :

1. L'**oreille externe**, qui recueille le son et le dirige dans le conduit auditif jusqu'à la membrane tympanique.

2. L'**oreille moyenne**, qui convertit les ondes de pression sonore en un mouvement mécanique de la membrane tympanique. Ce mouvement est à son tour transmis aux osselets de l'oreille moyenne qui réduisent l'amplitude mais augmentent la force du mouvement mécanique pour surmonter la résistance opposée par l'oreille interne emplie de liquide.

3. L'**oreille interne**, qui héberge les organes sensoriels de l'audition et de l'équilibre, transmet les vibrations mécaniques au fluide (l'**endolymphe**) contenu dans le **labyrinthe**

Figure 9-24



membraneux puis convertit ces vibrations mécaniques en impulsions électriques sur le même type de cellule pour la transduction sensorielle : la **cellule sensorielle**.

L'oreille interne comprend deux systèmes : (1) le **système auditif** pour la perception du son (audition) et (2) le **système vestibulaire** pour la perception de la position et du mouvement de la tête et du reste du corps (équilibre).

L'oreille externe

Les premier et second arcs branchiaux, incluant de l'ectoblaste et du mésoblaste, sont les principales structures embryonnaires à l'origine de l'oreille externe (Figure 9-25).

Le **pavillon** (ou auricule) recueille les ondes sonores qu'il transmet, à travers le **conduit auditif externe**, jusqu'au **tympan**.

Le pavillon est constitué d'un squelette de cartilage élastique recouvert de peau contenant des follicules pileux et des glandes sébacées.

Le **conduit auditif externe** est le passage qui relie le pavillon au **tympan**. Son tiers externe est cartilagineux ; ses deux tiers internes font partie de l'os temporal. De la peau

Figure 9-25

Développement de l'oreille interne

Rhombomères (Rb)
Rb1
Rb2
Rb3
Rb4
Rb5
Rb6
Rb7

Crête neurale
La crête neurale donne naissance aux mélanocytes de la strie vasculaire de la cochlée et aux cellules de Schwann du ganglion stato-acoustique.

Placode otique
Sous l'influence du **facteur de croissance fibroblastique-3 (FGF-3)** sécrété par les rhombomères 5 et 6 (Rb 5 et Rb 6), la placode otique s'invagine pour former la **vésicule otique** ou otocyste.
Sous l'influence du gène ***Pax-2***, la vésicule otique s'allonge pour former la région vestibulaire dorsale et la région cochléaire ventrale. La formation du **canal endolymphatique** est contrôlée par le FGF-3 sécrété par Rb 5 et Rb 6.
Les **canaux semi-circulaires** naissent de la région vestibulaire sous le contrôle des gènes ***Prx1*** et ***Prx2***.

Sac endolymphatique
Canal semi-circulaire postérieur
Canal semi-circulaire antérieur
Ampoule
Saccule
Utricule
Cochlée
Canal semi-circulaire latéral

L'**ectoderme somatique** donne naissance à la vésicule otique responsable du développement du **labyrinthe membraneux** (les trois canaux semi-circulaires, l'utricule et le saccule, et le canal cochléaire.
Les **cellules neuro-épithéliales** sont concentrées dans trois crêtes ampullaires, deux macules et un organe spiralé.
Le **mésenchyme** donne naissance à la **capsule otique** (non représentée) responsable de la formation du **labyrinthe osseux** (les trois canaux semi-circulaires osseux, le vestibule et la cochlée).

recouvre les surfaces cartilagineuse et osseuse. Ce revêtement cutané se caractérise par des glandes apocrines tubulaires contournées sécrétant un produit brunâtre appelé **cérumen.** Le cérumen imperméabilise la peau et protège le conduit auditif externe d'agents étrangers comme les insectes par exemple.

L'oreille moyenne

L'oreille moyenne est formée par des cellules dérivant de la **crête neurale** et du **mésoderme** ayant migré au départ vers les arcs branchiaux (voir Figure 9-25). Les cellules de la crête neurale et du mésoderme fusionnent pour former les constituants de l'oreille moyenne, revêtus d'un **épithélium dérivé de l'endoderme** s'étendant depuis la cavité buccale (dérivée de la première poche pharyngienne).

L'oreille moyenne, ou **cavité tympanique**, est une cavité de l'os temporal remplie d'air, située entre le tympan et les éléments structuraux de l'oreille interne. La principale fonction de l'oreille moyenne est la transmission du son du tympan jusqu'aux structures liquidiennes de l'oreille interne.

La transmission du son est assurée par les **osselets** (le **marteau**, l'**enclume** et l'**étrier**) formant une chaîne maintenue par l'intermédiaire de petits ligaments de liaison. Dans cette chaîne, le bras du marteau est attaché au **tympan** à l'une de ses extrémités ; à l'autre bout de la chaîne, la plate-forme de l'étrier est appliquée contre la **fenêtre ovale** (fenêtre vestibulaire), une ouverture du **labyrinthe osseux.** Le **tenseur du tympan** (innervé par le nerf trijumeau [V[e] nerf crânien]) et le **muscle de l'étrier** (innervé par le nerf facial [VII[e] nerf crânien]) maintiennent les trois osselets jointifs.

Figure 9-26

Organisation générale du labyrinthe membraneux

Constituants du labyrinthe membraneux

1 Deux petits sacs : l'**utricule** et le **saccule**.
2 Trois **canaux semi-circulaires** s'ouvrant dans l'utricule. Les **ampoules** sont des dilatations connectant les extrémités des canaux semi-circulaires à l'utricule.
3 Chaque ampoule contient des **crêtes ampullaires**. Les récepteurs sensoriels des crêtes ampullaires sont sensibles à la position de la tête, générant les influx nerveux nécessaires à la correction de la position du *reste du corps.*
4 La **cochlée**.

Les récepteurs sensoriels du labyrinthe membraneux sont les **crêtes ampullaires** de l'ampoule de chaque canal semi-circulaire, la **macule de l'utricule**, la **macule du saccule** et l'**organe de Corti** de la cochlée.
Le **ductus reuniens** relie l'extrémité aveugle de la cochlée proximale au **cæcum vestibulare**. L'extrémité aveugle opposée de la cochlée est le **cæcum cupulare**.

Canal semi-circulaire supérieur
Crête ampullaire
Ampoule
Canal du labyrinthe osseux
Macule de l'utricule
Nerf vestibulaire
Canal semi-circulaire postérieur
Macule du saccule
VIIIe nerf crânien
Canal semi-circulaire horizontal
Nerf auditif
Cochlée
Utricule
Saccule
Cæcum cupulare (apex du canal cochléaire)
Ductus reuniens
Cæcum vestibulare (base du canal cochléaire)
Organe de Corti

Les osselets ont deux rôles : (1) **ils régulent le mouvement de la membrane tympanique.** (2) **Ils exercent une force sur la fenêtre ovale, amplifiant ainsi les ondes sonores pénétrant dans l'oreille.** L'**otosclérose** et l'**otite moyenne** affectent les mouvements des osselets, situations pouvant aboutir à la perte de l'audition.

La **cavité tympanique** (également appelée **caisse du tympan** ou **récessus** ou **sulcus tubo-tympanique**) est revêtue d'un épithélium pavimenteux à cubique surmontant un tissu conjonctif de soutien dépourvu de glandes.

Le **tympan** est de forme ovale, avec une dépression conique quasi-centrale correspondant au site d'attachement du bras du marteau. Deux couches de fibres de collagène orientées différemment constituent l'armature de la membrane tympanique dont les deux faces sont bordées par un épithélium pavimenteux à cubique simple.

La **trompe d'Eustache** relie l'oreille moyenne au nasopharynx. Adjacente à la cavité tympanique, elle est formée par l'os temporal. Du **cartilage élastique** fait suite à la partie osseuse de la trompe, pour se transformer en **cartilage hyalin** en se rapprochant de l'ouverture du nasopharynx. Un épithélium cilié avec des variations régionales (cylindrique bas à pseudostratifié près du nasopharynx) contenant des glandes muco-sécrétantes revêt les segments osseux et cartilagineux de la trompe. Le **rôle de la trompe d'Eustache est de maintenir un équilibre de pression entre la cavité tympanique et le milieu extérieur.**

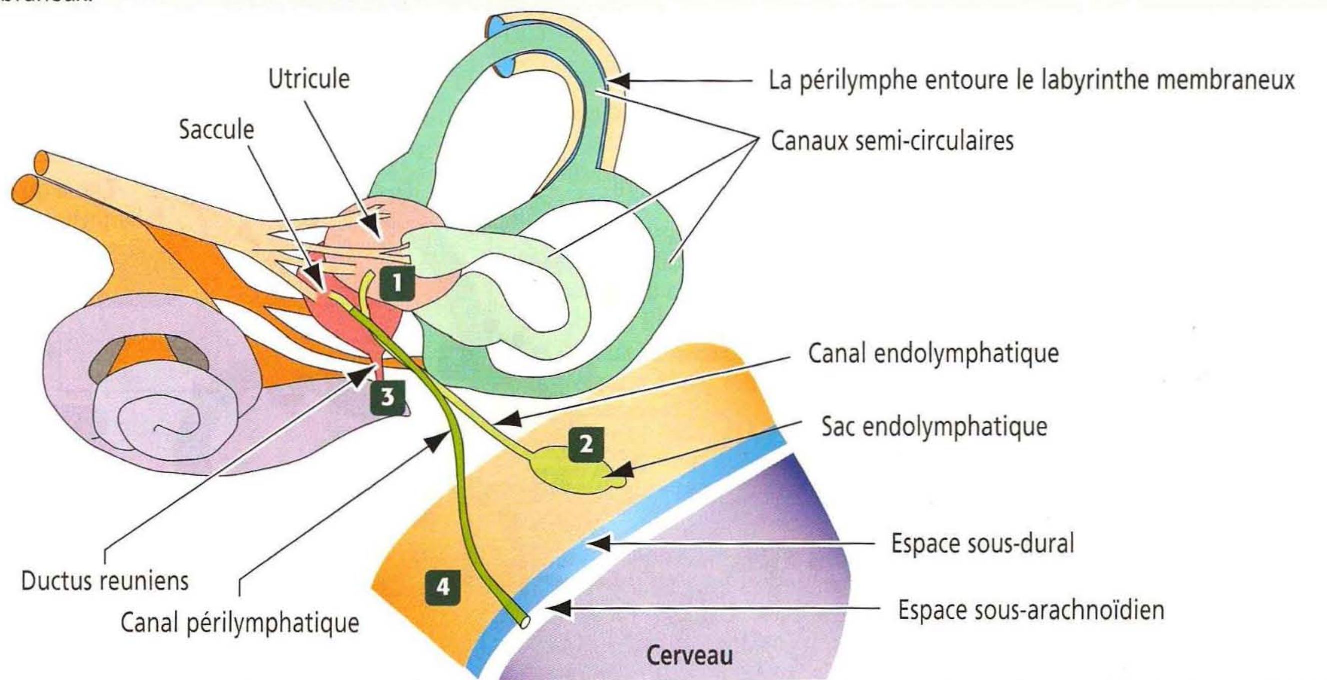
Des **anomalies de développement de l'oreille moyenne** peuvent aboutir à l'absence d'éléments structuraux comme l'anneau tympanique soutenant la membrane tympa-

Figure 9-27

Espaces endo- et périlymphatiques

Organisation générale des canaux endo- et périlymphatiques

1 Les canalicules émergeant de l'utricule et du saccule se rejoignent pour former le **canal endolymphatique**.
2 Le canal endolymphatique se termine dans un **sac endolymphatique** dilaté situé dans l'espace sous-dural du cerveau.
3 Le **ductus reuniens** relie le saccule à la base du **canal cochléaire** membraneux enroulé en spirale ou **scala media**.
4 Le **canal périlymphatique** s'étend de la région vestibulaire (qui contient le saccule et l'utricule) à l'espace sous-arachnoïdien entourant le cerveau. La périlymphe, d'une composition analogue à celle du liquide céphalo-rachidien, entoure le labyrinthe membraneux.



nique et les osselets. L'anneau tympanique dérive du mésenchyme du premier arc pharyngien (marteau et enclume) et du deuxième arc pharyngien (étrier), comme les muscles de l'oreille interne et le récessus tubo-tympanique.

Développement de l'oreille interne

L'oreille interne et les neurones ganglionnaires crâniens associés dérivent d'une **placode otique** de la surface de la tête. La placode s'invagine et forme une masse cellulaire creuse appelée **vésicule otique**, ou **otocyste** (voir Figure 9-25). Les cellules de la crête neurale migrent en dehors du cerveau postérieur et se distribuent autour de la vésicule otique. Cette dernière s'allonge, formant la région vestibulaire dorsale et la région cochléaire ventrale sous l'influence du **gène** *Pax-2*. Ni la cochlée, ni le ganglion spiral ne se forment en l'absence du gène *Pax-2*.

Le canal endolymphatique dérive de l'invagination de l'otocyste, régulée par le **facteur de croissance des fibroblastes-3**, sécrété par les cellules des **rhombomères 5** et **6**. Un total de sept rhombomères, appelés **neuromères**, produisent également les signaux correspondant au développement du cerveau postérieur. Deux des **canaux semi-circulaires** dérivent de la région vestibulaire et se développent sous le contrôle des gènes *Prx1* et *Prx2*. Il faut remarquer que les parties auditive (cochléaire) et vestibulaire (canaux semi-circulaires) dépendent d'un contrôle génétique différent (*Pax-2* et gènes *Prx*, respectivement).

L'oreille interne

L'oreille interne occupe le **labyrinthe osseux** à l'intérieur du rocher de l'os temporal. Le labyrinthe osseux contient le **labyrinthe membraneux** (Figure 9-26), une structure hébergeant à la fois les **systèmes vestibulaire** et **auditif**.
Le **système vestibulaire** possède deux types de composants : (1) deux **sacs** (l'**utricule** et le **saccule**, encore appelés **organes otolithiques**) et (2) trois **canaux semi-circulaires** (supérieur, horizontal et postérieur) naissant de l'utricule.

Figure 9-28

Structure des crêtes ampullaires

Cupule
Épithélium sensoriel
Crête
Ampoule du canal semi-circulaire
Labyrinthe osseux

Ampoule du canal semi-circulaire

La **cupule** est une structure gélatineuse de nature glycoprotéique baignant dans l'endolymphe.

Le mouvement de la tête provoque un déplacement de l'endolymphe et de la cupule. Ce déplacement provoque la courbure du kinétocil et des stéréocils des cellules sensorielles.
Une force dirigeant les stéréocils vers le kinétocil induit une augmentation de l'activité du nerf vestibulaire innervant les cellules.
Lorsqu'une force éloigne le kinétocil des stéréocils, l'activité du nerf vestibulaire décroît.

Les cellules réceptrices sensorielles sont innervées à la fois par des terminaisons nerveuses afférentes et efférentes. **Les cellules sensorielles de type I prédominent au niveau du sommet de la crête, tandis que les cellules sensorielles de type II sont plus nombreuses au niveau de sa base.**

Cellules de soutien de l'épithélium de la crête entourant les cellules sensorielles

Endolymphe

Cils
Kinétocil
Stéréocils
Plaque cuticulaire de la cellule sensorielle
Plaque terminale dense de la cellule de soutien
Cellule sensorielle de type I
Appareil de Golgi
Synapse à ruban
Cellule de soutien
Terminaison nerveuse afférente caliciforme
Terminaison nerveuse efférente
Cellule sensorielle de type II
Cellule de soutien
Terminaison nerveuse afférente
Terminaison nerveuse efférente
Lame basale

Le **système auditif** est constitué du **canal cochléaire** logé dans un canal osseux enroulé en spirale en avant du système vestibulaire.

Le labyrinthe membraneux contient de l'**endolymphe**, un liquide ayant une forte concentration de K^+ et une faible concentration de Na^+. La **périlymphe** (contenant beaucoup de Na^+ et peu de K^+) circule entre le labyrinthe membraneux et les parois du labyrinthe osseux (Figure 9-27 ; voir aussi Figure 9-35).

L'organe vestibulaire

Les **canaux semi-circulaires** sont sensibles aux **mouvements de rotation** de la tête et du reste du corps (**accélération angulaire**).

Les **organes otolithiques** (saccule et utricule) sont sensibles aux mouvements de translation (**accélération linéaire**).

Les cellules sensorielles de l'organe vestibulaire sont innervées par des fibres afférentes de la branche vestibulaire du **nerf auditif** (VIII[e] nerf crânien). L'**artère labyrinthique**, une branche de l'artère cérébelleuse antéro-inférieure, assure la vascularisation sanguine du labyrinthe. L'**artère stylomastoïdienne** irrigue les canaux semi-circulaires.

Figure 9-29

Structure des macules du saccule et de l'utricule : otolithes

Les **macules** sont des zones réceptrices sensorielles situées dans la paroi du **saccule** et de l'**utricule**.
Elles sont impliquées dans la détection des mouvements de la tête. La position de la macule est horizontale dans l'utricule et verticale dans le saccule.
Une simple couche de cellules de soutien associées à la membrane basale héberge deux types de cellules sensorielles : les **cellules sensorielles de type I** et **II**. Un long kinétocil unique et 50 à 60 stéréocils se projettent à partir de la face apicale des cellules sensorielles.

Les **otolithes** contiennent du carbonate de calcium.

Les changements de position de la tête provoquent un changement de position de la membrane otolithique (incluant les otolithes) et de l'endolymphe.

Ce mouvement déplace les kinétocils et les stéréocils sous-jacents.

Endolymphe

Base de la membrane otolithique percée de pores faisant face aux faisceaux de cils

Cellules sensorielles (types I et II)

Fibres nerveuses

Tissu conjonctif

Cellule de soutien

La **membrane otolithique** est composée du même matériel riche en glycoprotéine que la cupule de la crête ampullaire.

La différence est la présence d'**otolithes** inclus dans la membrane de la macule.

La membrane otolithique repose sur une base filamenteuse percée de petits pores dans les zones recouvrant chaque faisceau de cils.

1 La **plaque cuticulaire** située sous le faisceau de **stéréocils** empêche ces derniers de s'enfoncer dans le cytoplasme.

2 En revanche, le **kinétocil**, qui ne repose pas sur la plaque cuticulaire, pénètre **à l'intérieur** du domaine apical de la cellule lorsque les stéréocils se déplacent **dans sa direction**.

3 Ce mouvement vers l'intérieur déforme la membrane plasmique et déclenche sa **dépolarisation**.

4 Le déplacement des stéréocils **loin du kinétocil** fait remonter ce dernier et provoque une **hyperpolarisation**.

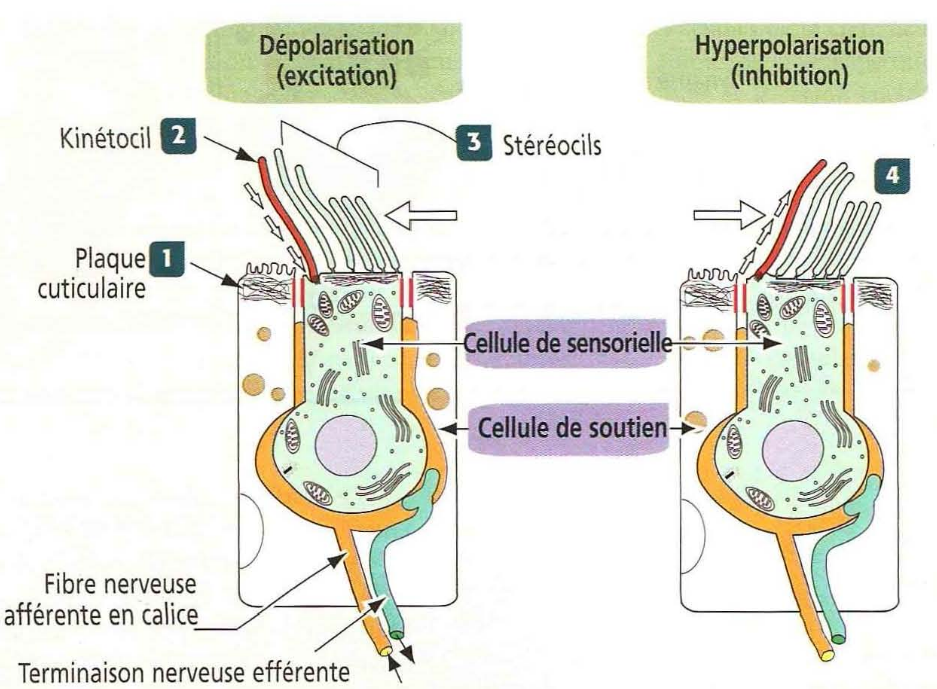


Figure 9-30

Organisation de la macule

Épithélium sensoriel de la macule

Cet épithélium est constitué de **cellules sensorielles de types I** et **II** incluses dans des **cellules de soutien** reposant sur la membrane basale.

In vivo, les kinétocils et les stéréocils — qui se projettent à partir de la surface des cellules sensorielles — sont revêtus par la membrane **otolithique** (ou statoconiale) contenant les **otolithes** (ou otoconies, Gr. « poussière d'oreille »).

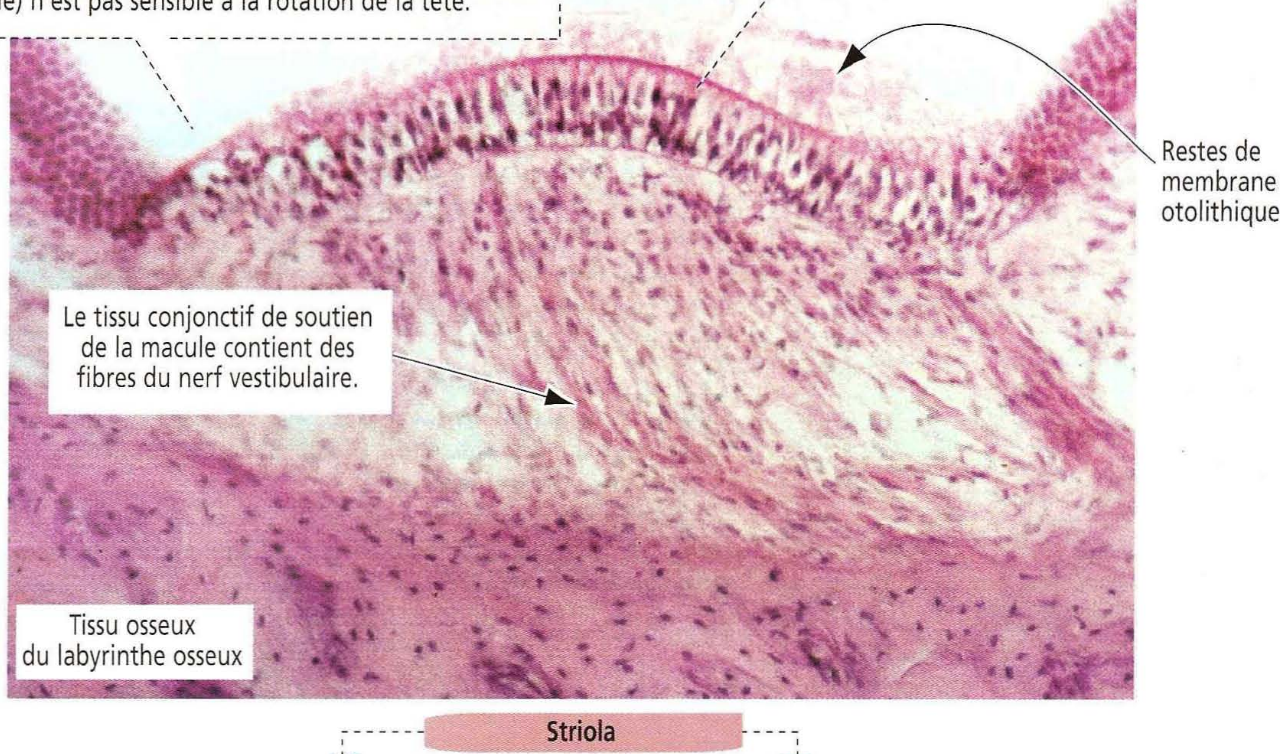
Les otolithes sont déplacés par l'endolymphe au cours des mouvements d'avant en arrière et de haut en bas de la tête (**accélération linéaire**).

L'épithélium sensoriel de la macule des organes otolithiques (saccule et utricule) n'est pas sensible à la rotation de la tête.

Les cellules sensorielles de la macule sont **polarisées** : le **kinétocil** est orienté par rapport à une ligne théorique appelée **striola**, qui répartit les cellules sensorielles dans deux champs opposés.

Dans l'utricule, le kinétocil fait face à la striola. Dans le saccule, il en est éloigné.

Cette orientation détermine quelle population de cellules sensorielles déplacera ses faisceaux de cils en réponse à un mouvement spécifique de la tête.



Striola

Dans le saccule, les kinétocils de groupes opposés de cellules sensorielles sont éloignés de la striola.

Dans l'utricule, les kinétocils de groupes opposés de cellules sensorielles font face à la striola.

Les canaux semi-circulaires

Les canaux semi-circulaires sont logés dans le labyrinthe osseux. Les trois canaux sont reliés à l'utricule. Les canaux dérivant de l'utricule et du saccule se rejoignent pour former le **canal endolymphatique**. Le canal endolymphatique se termine en une petite dilatation appelée **sac endolymphatique**, située entre les couches des méninges.

Au niveau des zones de connexion entre les canaux semi-circulaires et l'utricule, on observe de petites dilatations — les **ampoules**. Chaque ampoule possède une crête proéminente appelée **crête ampullaire**.

La crête ampullaire (Figure 9-28) est constituée d'un **épithélium sensoriel** recouvert d'une masse gélatineuse, la **cupule**.

L'épithélium sensoriel est constitué de deux types cellulaires (voir Figure 9-28) : (1) les **cellules sensorielles** et (2) les **cellules de soutien**.

La face basale des cellules de soutien est attachée à une membrane basale. En revanche, les cellules sensorielles occupent une dépression de la région apicale des cellules de soutien et ne sont pas en contact avec la lame basale. Le domaine apical des cellules sensorielles est hérissé de 60 à 100 **stéréocils** spécialisés et d'**un seul kinétocil**. Les stéréocils reposent sur la **plaque cuticulaire** qui contient de l'actine. Les extrémités libres des stéréocils et du kinétocil sont incluses dans la **cupule**. La cupule se fixe au toit et aux parois de l'ampoule et cloisonne sa lumière (voir Figure 9-28).

Lorsque la position de la cupule change en réponse aux mouvements de l'endolymphe, elle provoque un déplacement des stéréocils et du kinétocil des cellules sensorielles (Figure 9-29). Lorsque les stéréocils se déplacent **vers le kinétocil**, la membrane plasmique des cellules sensorielles **se dépolarise** et les fibres nerveuses afférentes sont **stimulées** (**excitation**). Lorsque les stéréocils **s'éloignent du kinétocil**, la cellule sensorielle est **hyperpolarisée** et les fibres nerveuses afférentes **ne sont pas stimulées** (**inhibition**).

Les crêtes contiennent deux types de cellules : (1) des **cellules sensorielles de type I** et (2) des **cellules sensorielles de type II**.

Les deux types cellulaires sont très proches en ce qui concerne leur structure interne mais diffèrent par leur forme et leur innervation :

1. Les **nerfs afférents**, dont les terminaisons contiennent des neurotransmetteurs –**aspartate** et **glutamate** — s'infiltrent entre les cellules de soutien et forment un **réseau caliciforme** embrassant le domaine basal arrondi de la cellule sensorielle de type I. Le cytoplasme contient des **synapses à ruban** et des vésicules associées (analogues à celles de la rétine sensorielle).

2. Les terminaisons nerveuses en contact avec la cellule sensorielle de type II, de forme cylindrique, ne forment pas de calice basal. On observe à la place de **simples boutons terminaux**.

Outre les nerfs afférents, les cellules sensorielles de type I et II reçoivent des **terminaisons nerveuses efférentes** et possèdent des vésicules synaptiques contenant de l'**acétylcholine** (neurotransmetteur). Les fibres nerveuses efférentes contrôlent la sensibilité des cellules réceptrices sensorielles.

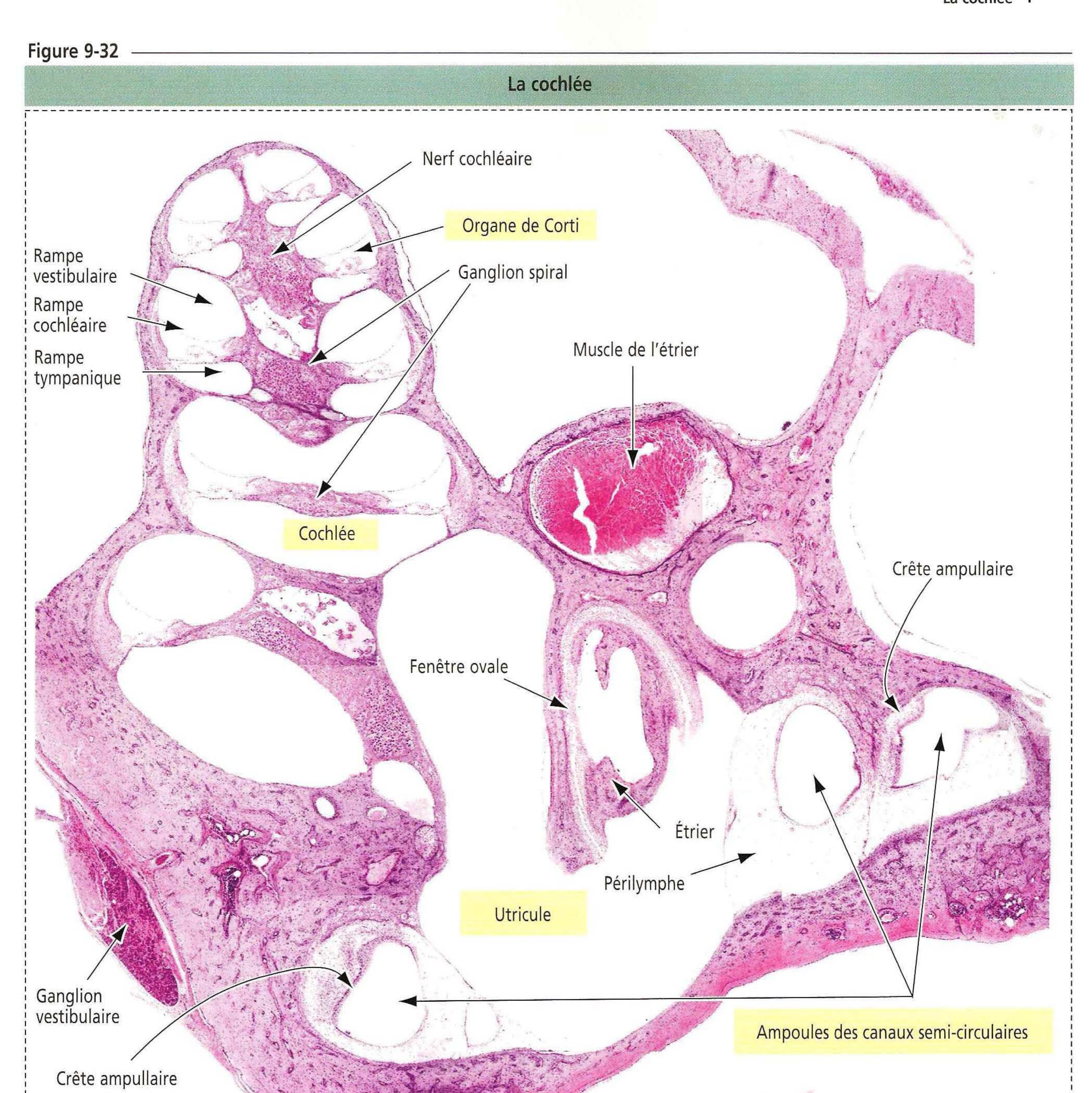
Les cellules sensorielles et les cellules de soutien sont associées entre elles par des complexes jonctionnels apicaux. Les cellules de soutien se caractérisent par une **plaque terminale dense** et la présence de **courtes microvillosités**. Les cellules de soutien sont dépourvues de stéréocils et de kinétocils, deux caractéristiques des cellules sensorielles.

Figure 9-31

Topographie générale de la cochlée

Figure 9-32

La cochlée



Préparation avec l'aimable autorisation de Ilya I. Glezer, New York.

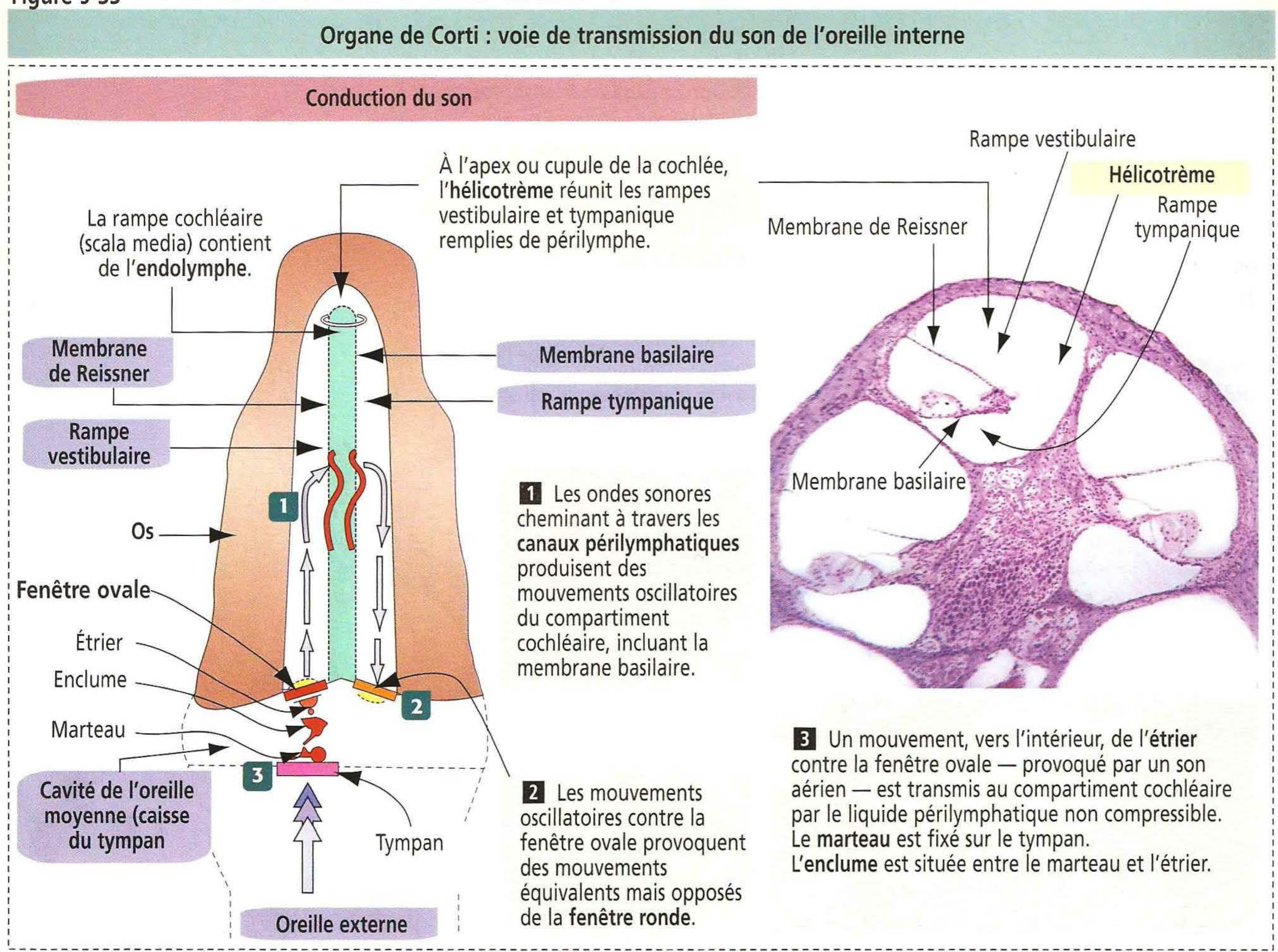
La **cochlée** (Gr. *kochlias*, limaçon enroulé dans sa coquille) est un canal enroulé en spirale effectuant plus de deux tours et demi autour d'un axe osseux central, la **columelle**. À l'intérieur de la columelle se trouve le **ganglion cochléaire (spiral)** qui s'enroule autour de la face interne de la cochlée. Ce ganglion contient des neurones bipolaires dont (1) les prolongements périphériques innervent les cellules réceptrices et (2) les prolongements centraux pénètrent dans le cœur de la columelle où ils forment le nerf cochléaire (portion cochléaire du VIIIe nerf crânien).

La partie membraneuse de la cochlée, le compartiment cochléaire, contient la **rampe cochléaire** ou **scala media**. Le compartiment cochléaire enjambe le labyrinthe osseux qu'il divise en deux canaux séparés : (1) la **rampe vestibulaire** ou **scala vestibuli** et (2) la **rampe tympanique** ou **scala tympani**.

La **membrane vestibulaire** (**membrane de Reissner**) et la **membrane basilaire**, deux membranes du compartiment cochléaire, séparent le canal cochléaire rempli d'endolymphe des rampes vestibulaire et tympanique contenant de la périlymphe. La paroi latérale du compartiment cochléaire est la **strie vasculaire**, un tissu richement vascularisé qui recouvre une portion du labyrinthe osseux et qui est responsable de la production et du maintien de l'équilibre de la composition spécifique de l'endolymphe (homéostasie potassique).

Le canal cochléaire ne s'étend pas jusqu'à l'apex ou cupule de la cochlée mais s'interrompt au niveau d'une petite ouverture apicale faisant communiquer la rampe vestibulaire et la rampe tympanique, l'**hélicotrème** (voir Figure 9-33). À la base de la cochlée, l'étrier contre la **fenêtre ovale** et la membrane de la **fenêtre ronde** (non représentée) séparent respectivement la rampe vestibulaire et la rampe tympanique de la cavité de l'oreille moyenne.

Figure 9-33



Application clinique : maladie de Ménière

Les cellules sécrétoires du labyrinthe membraneux et du sac endolymphatique maintiennent l'équilibre ionique entre l'endolymphe et la périlymphe (voir Figure 9-36). Une **augmentation du volume de l'endolymphe** est à l'origine de la **maladie de Ménière** caractérisée par des vertiges (sensation de mouvement de rotation dans l'espace), des nausées, un nystagmus positionnel (oscillations rythmiques involontaires des yeux), des vomissements et des bourdonnements d'oreille (**acouphènes**).

Les organes otolithiques

L'utricule et le saccule sont bordés d'un épithélium sensoriel appelé **macule** (Figure 9-30). Comme l'épithélium sensoriel de la crête ampullaire des canaux semi-circulaires, la macule contient des cellules sensorielles et des cellules de soutien. La macule est recouverte d'une substance gélatineuse contenant des complexes protéine-carbonate de calcium formant de petits cristaux appelés **otolithes** (voir Figure 9-29). On ne trouve pas d'otolithes dans la cupule surmontant les cils de la crête ampullaire. Les petits canaux émergeant de l'utricule et du saccule se rejoignent pour former le **canal endolymphatique** se terminant dans le **sac endolymphatique**. Le **ductus reuniens** relie le saccule à la base du canal cochléaire membraneux.

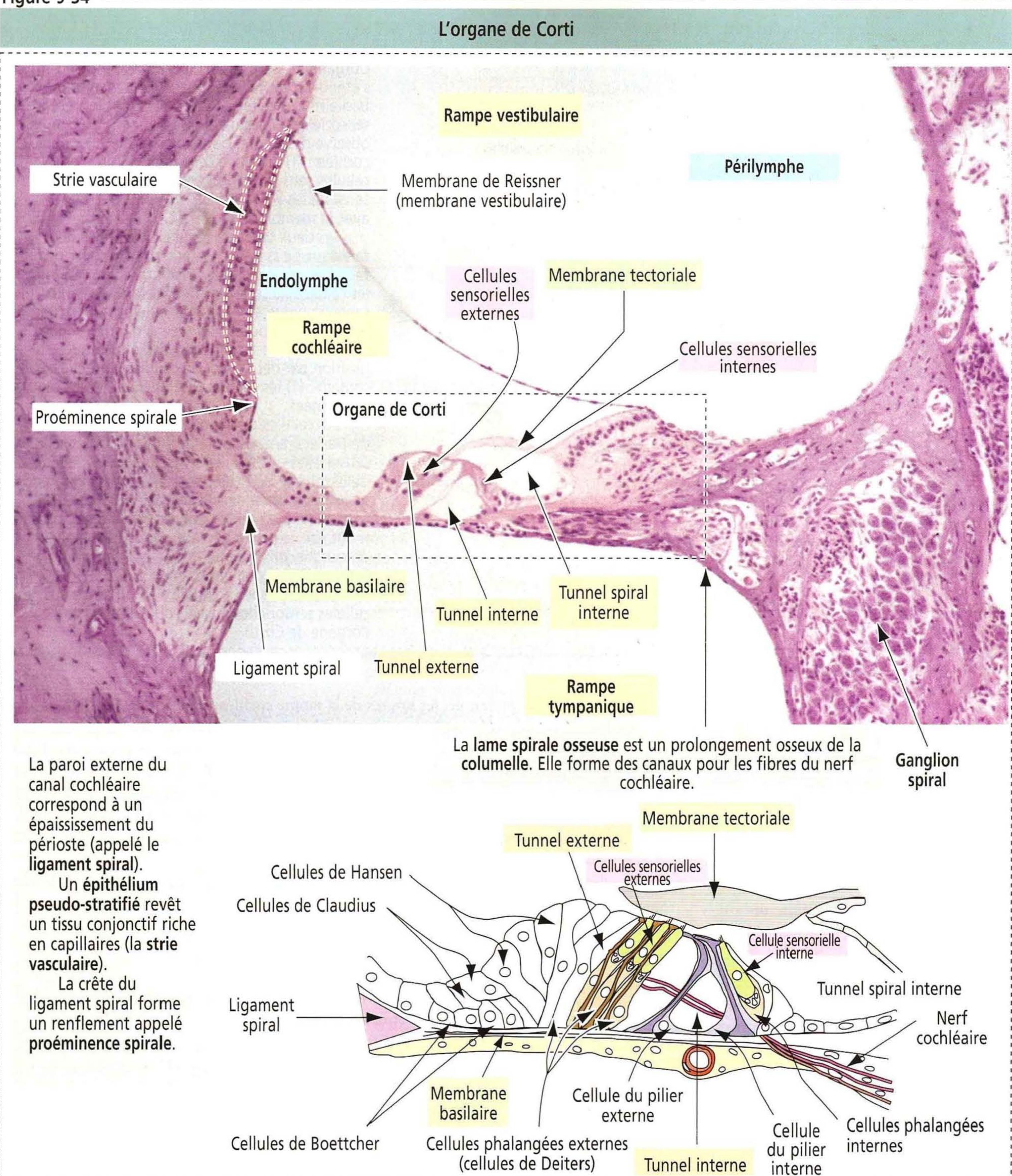
La cochlée

Le canal cochléaire est un canal membraneux enroulé en spirale qui s'insère dans la cochlée osseuse. Il comprend un **apex** et une **base**. Le canal fait environ deux tours et deux tiers de tour sur une longueur totale de 34 mm.

La cochlée est divisée en **trois chambres en spirale** (Figures 9-31, 9-32 et 9-33) :

Figure 9-34

L'organe de Corti



La paroi externe du canal cochléaire correspond à un épaississement du périoste (appelé le **ligament spiral**).

Un **épithélium pseudo-stratifié** revêt un tissu conjonctif riche en capillaires (la **strie vasculaire**).

La crête du ligament spiral forme un renflement appelé **proéminence spirale**.

1. Le **canal cochléaire** (encore appelé **rampe cochléaire** ou **scala media**) représente la chambre centrale et contient de l'endolymphe.

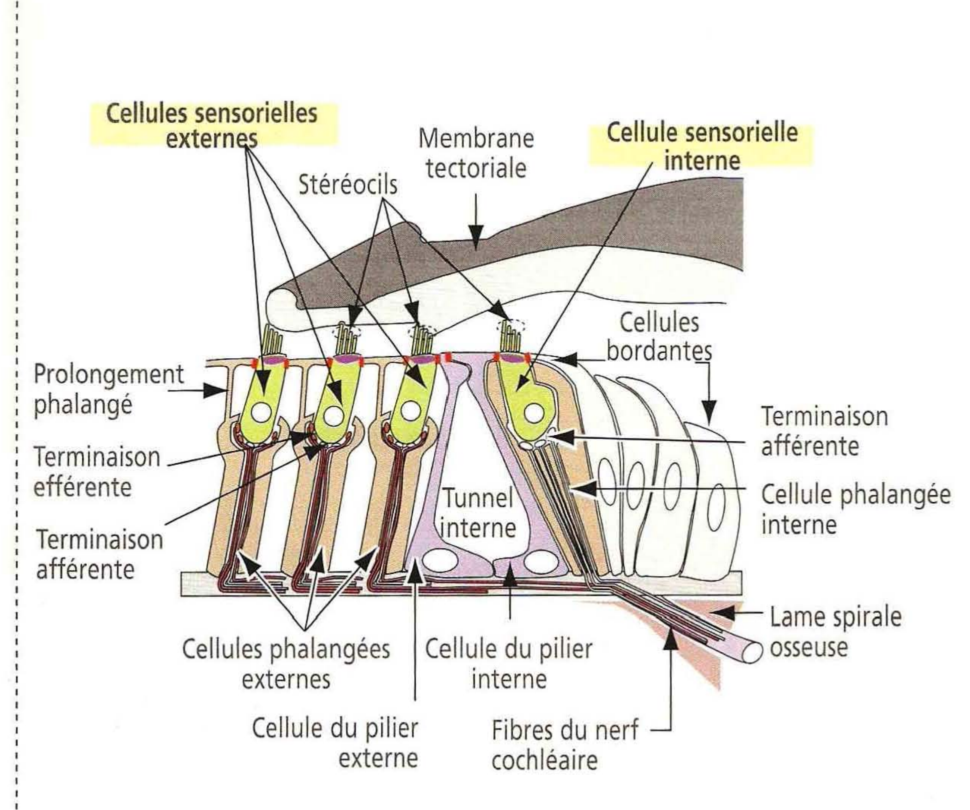
2. Au-dessus, on trouve la **rampe vestibulaire** (**scala vestibuli**), qui commence au niveau de la **fenêtre ovale**.

3. Au-dessous, on observe la **rampe tympanique** (**scala tympani**) se terminant au niveau de la **fenêtre ronde**.

Les rampes vestibulaire et tympanique sont remplies de périlymphe et communiquent au niveau de l'**hélicotrème** (voir Figure 9-33).

Figure 9-35

Relations entre cellules et terminaisons nerveuses à l'intérieur de l'organe de Corti



L'**organe de Corti**, situé dans la rampe cochléaire, s'étend sur toute la longueur de la membrane basilaire. Les cellules sensorielles sont les récepteurs sensoriels de l'organe de Corti. Chez l'homme, on observe deux types de cellules sensorielles dans la cochlée : (1) la **cellule sensorielle interne** et (2) les **cellules sensorielles externes. Seules les cellules sensorielles externes sont en contact direct avec la membrane tectoriale.**

Les deux types de cellules possèdent des faisceaux de stéréocils se projetant à partir de leur face apicale. De la base à l'apex du canal cochléaire, les cellules sensorielles internes se disposent en une rangée unique alors que les cellules sensorielles externes se disposent sur trois à quatre rangées.

Les cellules sensorielles sont maintenues en position par deux types de cellules épithéliales de soutien : (1) les **cellules des piliers** et (2) **les cellules phalangées.**

Les **cellules phalangées externes (cellules de Deiters)** entourent le tiers inférieur des cellules sensorielles externes et les terminaisons nerveuses de leur base. Un prolongement phalangé s'étend vers la face apicale de la cellule sensorielle où il forme une plaque. Les **cellules phalangées internes** n'ont pas de prolongement phalangé mais entourent complètement la cellule sensorielle interne et ses terminaisons nerveuses.

La **membrane tectoriale** s'étend au-dessus des cellules sensorielles à partir du côté interne de l'organe de Corti.

En coupe transversale, les limites de la rampe cochléaire sont la **membrane basilaire** en bas, la **membrane vestibulaire** ou **membrane de Reissner** en haut et la **strie vasculaire** latéralement. Les cellules et les capillaires de la strie vasculaire produisent l'endolymphe. L'axe osseux spiralé de la cochlée est la **columelle**. Du côté interne, la lame spirale osseuse relie la columelle en dedans à la membrane basilaire en dehors. Du côté externe, la membrane basilaire se prolonge par le **ligament spiral**. La rampe vestibulaire communique avec la rampe tympanique par une ouverture située à l'apex de la cochlée, appelée l'**hélicotrème**.

L'**organe de Corti** (Figure 9-34) est l'épithélium sensoriel de la cochlée. Il est formé par :

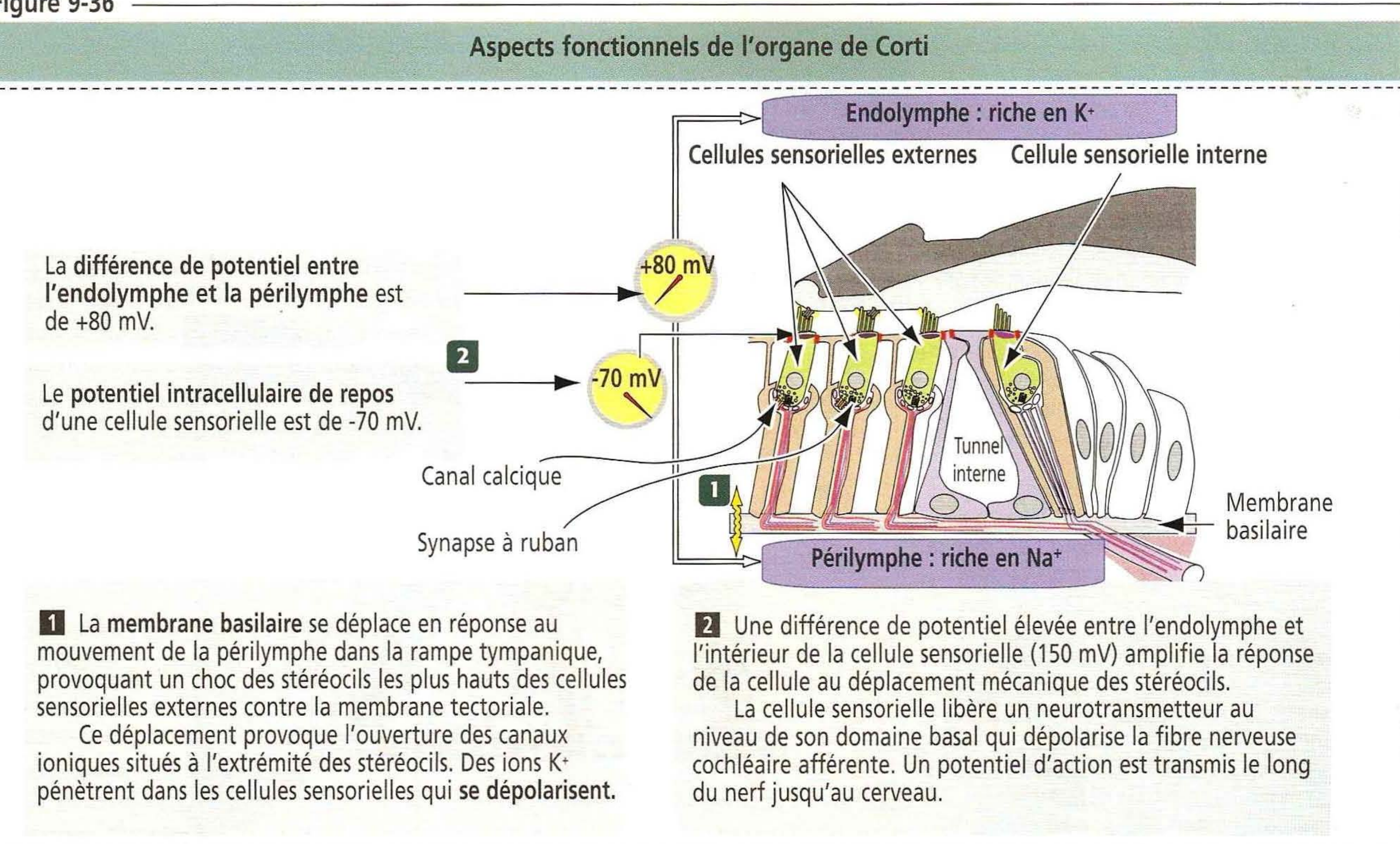
1. Des **cellules sensorielles internes** et **externes**.
2. Des **cellules de soutien**.
3. La **membrane tectoriale**.
4. Le **tunnel interne**, limité par les **cellules des piliers externe** et **interne**, séparant les cellules sensorielles internes et externes.

Une seule ligne de cellules sensorielles internes s'étend de la base à l'apex de la cochlée (Figures 9-33 et 9-35). Les cellules sensorielles externes se disposent en **trois rangées parallèles**, qui vont également de la base à l'apex de la cochlée. Un faisceau de cils, formé par 50 à 150 **stéréocils**, disposés selon un arrangement graduel allant du plus long au plus court, se projette à partir du domaine apical de chaque cellule sensorielle. **Il n'y a pas de kinétocil dans les faisceaux de cils de la cochlée.**

La **membrane tectoriale**, contenant des protéines appelées **α-** et **β-tectorines**, s'étend en dehors, au dessus de l'épithélium sensoriel, depuis le limbe de la lame spirale osseuse. La membrane tectoriale est en contact étroit avec les stéréocils les plus longs du faisceau de cils. Lorsque la membrane basilaire et l'organe de Corti se déplacent, les stéréocils frappent la membrane tectoriale et les cellules sensorielles **se dépolarisent** (Figure 9-36).

Le **ganglion spiral** est hébergé dans la columelle. Les prolongements des neurones sensoriels bipolaires du ganglion spiral s'étendent dans la lame spirale osseuse, perdent leur myéline, perforent la membrane basilaire et établissent des synapses au niveau du domaine basal des cellules sensorielles internes et externes.

Figure 9-36



Il existe deux types de neurones sensoriels bipolaires dans le ganglion spiral : (1) des **cellules sensorielles de type I** (90 à 95 %) dont les fibres entrent en contact avec les cellules sensorielles internes, et des **cellules sensorielles de type II** (5 % à 10 %) qui établissent des synapses avec les cellules sensorielles externes.

Les **prolongements neuronaux des cellules de types I et II forment la branche cochléaire du nerf auditif. Les fibres efférentes olivo-cochléaires cheminent le long de la membrane basilaire pour être en contact avec les cellules sensorielles internes et externes.** Les neurones des ganglions auditif et vestibulaire ne peuvent se développer lorsqu'il existe une délétion du gène ***neurogénine 1***.

Le mécanisme de l'audition

Deux facteurs jouent un rôle essentiel au cours du mécanisme de l'audition (voir Figure 9-36) :

1. La forte concentration en K^+ de l'endolymphe et en Na^+ de la périlymphe détermine une différence de potentiel électrique. La concentration ionique est régulée par l'activité d'absorption et de sécrétion de la strie vasculaire.

2. Le mouvement liquidien dans la rampe tympanique induit le mouvement de la membrane basilaire provoquant le déplacement des stéréocils les plus hauts par la membrane tectoriale.

De ce fait, les canaux ioniques situés à l'extrémité des stéréocils s'ouvrent faisant pénétrer le K^+ dans la cellule qui se dépolarise alors. À la suite de la dépolarisation, un **afflux de Ca^{2+}** dans la région basale des cellules sensorielles provoque la libération de neurotransmetteurs au niveau de la synapse entre la cellule sensorielle et la fibre nerveuse cochléaire, et la production d'un stimulus. Il faut remarquer la présence de **synapses à ruban** à la base des cellules sensorielles. Des modifications du potentiel électrique entre la périlymphe et les cellules sensorielles surviennent en réponse à l'amplitude du son.

Application clinique : surdité et équilibre

Comme nous l'avons vu, les composants du cytosquelette du domaine apical des cellules sensorielles sont relativement abondants. Les cellules sensorielles convertissent une impulsion mécanique, déterminée par l'inflexion des faisceaux apicaux de stéréocils

Figure 9-37

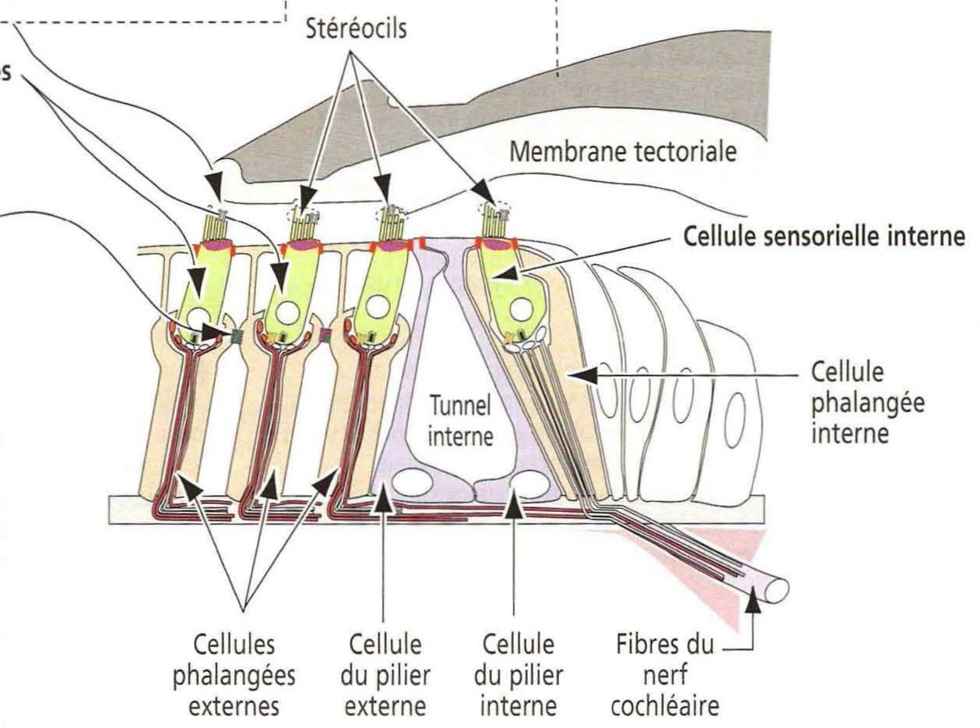
Surdité et équilibre

Du K+ est sécrété par les cellules de la **strie vasculaire** dans l'endolymphe. Une mutation du gène codant pour une protéine du canal potassique dans les cellules marginales de la strie vasculaire (**gène *Isk***) provoque une interruption de la production d'endolymphe et la dégénérescence de l'organe de Corti. Des canaux protéiques à K+ sont présents à l'extrémité des stéréocils des cellules sensorielles et régulent la circulation du K+ dans les cellules sensorielles pour **dépolariser** ces cellules.

L'α- et la **β-tectorine** sont deux protéines essentielles de la membrane tectoriale. Une mutation du gène codant pour l'α-tectorine provoque une surdité.

On trouve des **jonctions communicantes** contenant de la **connexine 26** au niveau des cellules de soutien. Les jonctions communicantes recyclent le K+ entre les espaces intercellulaires et la strie vasculaire. Chez l'homme, une mutation du gène de la connexine 26 est responsable de surdité.

La fonction de la strie vasculaire requiert la présence d'un petit nombre de mélanocytes — dérivés de la crête neurale — à son niveau. Le rôle précis de ces mélanocytes est inconnu mais l'**absence de récepteur du *stem cell factor*** et de **son ligand** — qui font défaut chez le **mutant** c-***kit*** (voir le rôle du **c-*kit*** et de son ligand au cours de l'hématopoïèse [Chapitre 6], de la spermatogenèse [Chapitre 20] et du développement des mastocytes [Chapitre 4]) — provoque une surdité (**syndrome de Waardenburg** chez l'homme).



inclus dans la membrane tectoriale et la membrane otolithique de la cupule, en une impulsion électro-mécanique aboutissant à la transmission synaptique.

En l'absence du facteur de transcription **Pou4f3**, les cellules sensorielles expriment des marqueurs spécifiques (incluant les **myosines non conventionnelles** VI et **VIIa**) et dégénèrent, ainsi que les neurones du ganglion spiral.

La membrane tectoriale et les membranes otolithiques contiennent deux protéines : l'**α-tectorine** et la **β-tectorine**. Une mutation du gène codant pour l'α-tectorine provoque une surdité (Figure 9-37).

Une mutation du gène de la **connexine 26**, un composant des jonctions communicantes de la surface des cellules de soutien, est responsable de surdité du fait de l'interruption du recyclage du K+ de l'endolymphe provenant des espaces intercellulaires vers la strie vasculaire.

Il existe plusieurs types de mutants murins caractérisés par une diminution, au niveau de la strie vasculaire, du nombre des mélanocytes dérivés de la crête neurale. Bien que le rôle exact des mélanocytes de la strie vasculaire soit inconnu, une mutation du **gène c-*kit*** (codant pour le récepteur du *stem cell factor* et son ligand ; voir Chapitre 6, Sang et hématopoïèse, pour plus de détails sur le gène c-*kit*) affecte la fonction de la strie vasculaire, ce qui provoque la surdité chez les souris.

Chez l'homme, le **syndrome de Waardenburg** correspond à une forme autosomique dominante de surdité congénitale, associée à des anomalies de pigmentation, telles qu'un albinisme partiel, et un développement anormal du ganglion auditif. Il faut se rappeler que les mélanocytes et les cellules ganglionnaires ont une origine commune dans la crête neurale et sont tous des cellules migrantes.

Objectifs pédagogiques

La Partie II, **Systèmes de protection**, inclut le Chapitre 10, **Système immunitaire**, et le Chapitre 11, **Téguments**, accordant une large place à la **peau**.

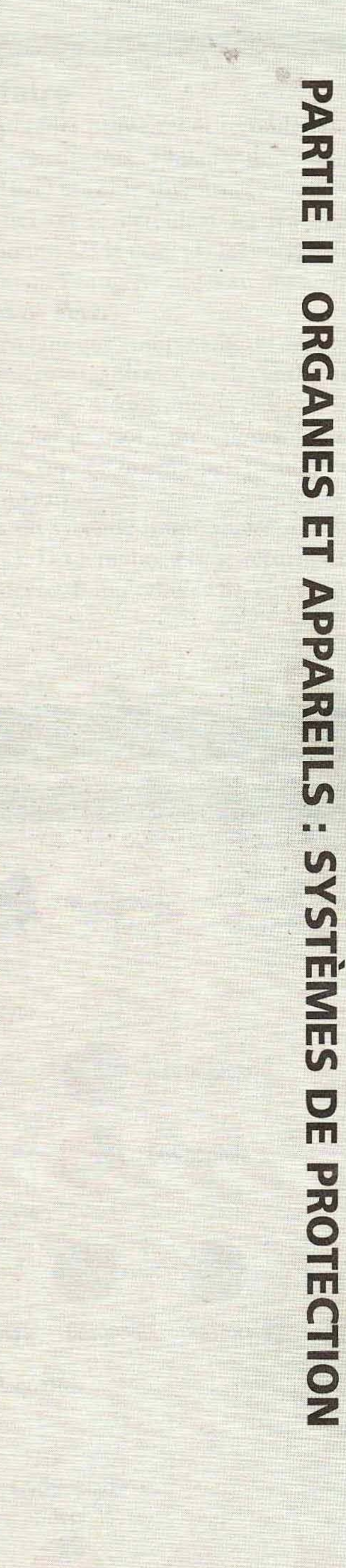
Le système immunitaire et la peau poursuivent ensemble un objectif commun, la protection de l'organisme. Ils contiennent tous deux des cellules dérivées de la moelle osseuse qui captent les antigènes et initient les réponses immunitaires.

Dans le chapitre sur le **système immunitaire** :

1. Vous découvrirez l'organisation histologique du **ganglion lymphatique**, site de convergence d'un réseau très étendu de vaisseaux lymphatiques qui ont auparavant collecté le fluide extracellulaire provenant des tissus.
2. Vous étudierez la structure et la fonction du **thymus**, et son rôle dans la prévention de la survenue des maladies auto-immunes.
3. Vous apprendrez que la **rate** possède une double fonction : un rôle immunitaire protecteur et un rôle d'élimination des globules rouges vieillis ou fragilisés.
4. Vous apprendrez également que le tube digestif contient du tissu lymphoïde — constituant les **formations lymphoïdes associées au tube digestif** ou GALT (*gut-associated lymphoid tissue*) — représentées par les amygdales, l'appendice et les plaques de Peyer.

Dans le chapitre sur les **téguments** :

1. Vous apprendrez que la peau reflète l'état de santé d'**autres appareils**. Des maladies comme le diabète sucré et le lupus érythémateux disséminé ont des manifestations cutanées caractéristiques. L'absorption de médicaments peut provoquer des rashes et des éruptions cutanées.
2. Vous découvrirez que l'épiderme contient des **cellules de Langerhans** qui initient la réponse immunitaire vis-à-vis de micro-organismes pathogènes ayant pénétré dans les couches superficielles du revêtement cutané.
3. Vous étudierez la répartition topographique des différentes **kératines** dans les couches de l'épiderme et vous découvrirez que la mutation de certaines d'entre elles est à l'origine de dermatoses sévères.
4. Vous étudierez également la structure et la fonction des **glandes sudoripares** et **sébacées** apocrines et eccrines, et vous comprendrez l'importance des glandes sudoripares dans le diagnostic clinique de la mucoviscidose.



10. SYSTÈME IMMUNITAIRE

Organisation du système immunitaire

Le système lymphatique comprend des **organes lymphoïdes primaires** et **secondaires.**

Les organes lymphoïdes primaires produisent les constituants cellulaires du système immunitaire. Ce sont (1) la **moelle osseuse** (Figure 10-1) et (2) le **thymus.**

Les organes lymphoïdes secondaires sont les sites où se déroulent les réactions immunitaires. Ils incluent (1) les **ganglions lymphatiques**, (2) la **rate**, (3) les **amygdales** et (4) les agrégats de lymphocytes et de cellules présentant l'antigène situés au niveau du **poumon** et de la muqueuse du **tube digestif** (**plaques de Peyer**).

La principale fonction des **organes lymphoïdes**, en tant que composants du système immunitaire, est de protéger l'organisme contre des **micro-organismes** ou des **antigènes pathogènes** (bactéries, virus et parasites). Le principe de ce mécanisme de défense, ou **réponse immunitaire**, repose sur la capacité de distinguer le « **soi** » du « **non-soi** ». Le système lymphatique possède une large distribution car les organismes pathogènes peuvent pénétrer dans l'organisme à n'importe quel niveau.

Les **deux classes de composants cellulaires clefs du système immunitaire** sont les **lymphocytes** et les **cellules accessoires** (Tableau 10-1). Les lymphocytes se répartissent en trois groupes cellulaires principaux : (1) les **lymphocytes B** (ou **cellules B**), répondant

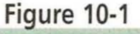


Figure 10-1

Lignée d'origine du progéniteur lymphoïde dans le cadre de l'hématopoïèse

Les cellules du système immunitaire dérivent de la cellule souche multipotente située dans la moelle osseuse. Nous avons déjà vu, dans le Chapitre 6, Sang et hématopoïèse, que la cellule souche multipotente se divise pour produire deux précurseurs cellulaires spécialisés : un **progéniteur lymphoïde** à l'origine des lymphocytes B et T, et un **progéniteur myéloïde** qui donne naissance aux leucocytes, aux érythrocytes, aux mégacaryocytes et aux macrophages.

Lorsqu'ils sont activés en dehors de la moelle osseuse, les **lymphocytes B** se différencient en **plasmocytes** sécréteurs d'anticorps. Les **lymphocytes T** se différencient dans le thymus en cellules pouvant activer d'autres cellules du système immunitaire (cellules auxiliaires, *helper*) ou capables de tuer des cellules infectées par des bactéries ou des virus (cellules cytolytiques ou cytotoxiques).

Tableau 10-1 : Cellules impliquées dans les réactions immunitaires

Lymphocytes
- **Cellules B** Répondent à des antigènes libres ou liés à une membrane plasmique
- **Cellules T**
  - Cellules T auxiliaires (helper) — Répondent à des antigènes liés à une cellule
  - Cellules T cytolytiques (Cytolytic T cells, CLTs)
- **Cellules Natural Killer** : population cellulaire dépourvue de récepteur cellulaire T (TCR) et de co-récepteurs CD4 et CD8

Cellules accessoires
- **Macrophages** (dérivés du monocyte)
- **Cellules dendritiques** (dérivées du monocyte ; cellules de Langerhans de l'épiderme)
- **Cellules folliculaires dendritiques** (dans les follicules lymphoïdes)

Cellules effectrices
- Macrophages, CLTs, neutrophiles

à des antigènes liés ou non à une cellule ; (2) les **lymphocytes T** (ou **cellules T**) subdivisés en deux catégories : les **lymphocytes T auxiliaires (helper)** et les **lymphocytes T cytolytiques** ou **cytotoxiques**. Les lymphocytes T réagissent à des antigènes fixés sur une cellule présentés par des molécules spécifiques.

Après avoir quitté les deux **organes lymphoïdes primaires** (moelle osseuse et thymus), les cellules T et B matures circulent dans le sang jusqu'à ce qu'elles atteignent l'un des **différents organes lymphoïdes secondaires** (ganglions lymphatiques, rate et amygdales).

Les cellules B et T peuvent quitter la circulation sanguine à travers des veinules spécialisées appelées **veinules à endothélium haut**, ainsi appelées car elles sont bordées par de hautes cellules endothéliales et non par des cellules de type endothélial pavimenteux habituel. Dans ce chapitre, nous reviendrons sur le phénomène du *homing* dans le contexte de l'**inflammation**.

Les cellules accessoires incluent deux types cellulaires dérivés du monocyte : les **macrophages** et les **cellules dendritiques**. La **cellule de Langerhans** de l'épiderme est un exemple de cellule dendritique. Un troisième type, la **cellule folliculaire dendritique**, est présent dans les follicules des ganglions lymphatiques. Les cellules folliculaires dendritiques diffèrent des cellules dendritiques communes par le fait qu'elles ne dérivent pas d'un précurseur médullaire.

Avant de commencer notre discussion sur l'origine, la différenciation et les interactions des lymphocytes et des cellules accessoires, nous définirons les caractéristiques du système immunitaire. Nous pourrons ensuite intégrer les aspects structuraux de chaque organe lymphoïde principal aux caractéristiques spécifiques des réponses immunitaires.

Immunité innée (naturelle) et adaptative (acquise)

L'**immunité** en général est la réaction de cellules et de tissus à des substances ou à des **agents pathogènes** étrangers (non-soi), comme des micro-organismes, des parasites, des protéines et des polysaccharides (Tableau 10-2).

L'**immunité innée** ou **naturelle** est le plus simple mécanisme de protection, ne requiert pas d'exposition préalable à un agent pathogène et se déclenche rapidement. L'immunité adaptative ou acquise est la conséquence d'une exposition initiale à un agent pathogène. Les éléments participant à l'immunité innée sont une surface épithéliale ou barrière, des neutrophiles et des macrophages à activité phagocytaire, des cellules natural killer (sur lesquelles nous reviendrons) et un certain nombre de protéines incluant des cytokines et des composants du système du complément (sur lesquels nous reviendrons également).

L'**immunité adaptative** ou **acquise** se développe lorsqu'un individu est exposé à un agent pathogène infectieux. Les lymphocytes et les cytokines sont directement impliqués dans la genèse d'une réponse immunitaire adaptative ou acquise contre un agent ou un antigène pathogène. Pour que la réponse immunitaire se réalise, l'immunité acquise se fonde sur un mécanisme effecteur assuré par des **cellules effectrices**, également utilisées dans l'immunité naturelle : macrophages, neutrophiles et cellules tueuses. On peut retenir au total que l'immunité acquise est une immunité naturelle perfectionnée.

Tableau 10-2 Immunité

Immunité innée (naturelle)
Épithéliums (barrière physique)
Cellules phagocytaires (macrophages, neutrophiles)
Cellules natural killer
Protéines du sang : système du complément

Immunité adaptative (acquise ou spécifique)
Immunité humorale (médiée par les anticorps)
Cellules B et plasmocytes
Immunité à médiation cellulaire (également appelée **immunité cellulaire**)
Cellules T

Différents types d'immunité

Immunité passive
Anticorps maternels transférés au fœtus
Anticorps d'animaux immunisés (rage, tétanos)
Antitoxines (diphtérie)
Immunité active (au décours de la maladie)
Cellules T

L'immunité acquise fait intervenir deux types de réponses à un antigène (pathogène) :

La première réponse est médiée par des **anticorps** sécrétés par les plasmocytes, produits de différenciation finale des cellules B dont nous avons parlé dans le Chapitre 4, Tissu conjonctif. Cette réponse est appelée **immunité humorale** et s'effectue contre des antigènes situés en dehors d'une cellule ou liés à sa surface. Lorsque les anticorps se lient à un antigène ou à des toxines produits par un micro-organisme pathogène, ils peuvent faciliter l'activité phagocytaire de macrophages ou de neutrophiles et de mastocytes recrutés sur place afin de bénéficier respectivement de l'effet de leurs cytokines et de leurs médiateurs, permettant l'amplification d'une réponse. L'immunité humorale se traduit par la production d'anticorps persistants et de cellules-mémoire.

Le second type de réponse **nécessite l'absorption d'un agent pathogène par un phagocyte**. Un agent pathogène intracellulaire n'est pas accessible aux anticorps et requiert une réponse à médiation cellulaire, ou **immunité à médiation cellulaire**. Les cellules T, les cellules B et les cellules présentant l'antigène sont les acteurs clés de l'immunité à médiation cellulaire.

L'une des conséquences de l'immunité adaptative ou acquise est la protection de l'individu lorsqu'il rencontre l'agent pathogène pour la seconde fois. Cette protection s'exerce spécifiquement contre le même agent pathogène, c'est pourquoi l'immunité adaptative ou acquise est également appelée **immunité spécifique**.

L'**immunité active** est la forme d'immunité résultant de l'exposition à un agent pathogène. L'**immunité passive** est une forme temporaire d'immunité conférée par le sérum ou les lymphocytes d'un individu immunisé transférés à un autre individu qui n'a pas été exposé ou qui ne peut répondre à un agent pathogène. Par exemple, le transfert d'anticorps maternels au fœtus est une forme d'immunité passive qui protège le nouveau-né des infections jusqu'à ce qu'il soit capable de développer une immunité active.

Propriétés de l'immunité adaptative ou acquise

L'immunité humorale et l'immunité à médiation cellulaire développées vis-à-vis d'agents pathogènes étrangers ont toutes deux les caractéristiques suivantes :

1. **Spécificité** : Des domaines spécifiques d'un antigène sont reconnus par des lymphocytes précis. Nous verrons plus loin comment des récepteurs situés sur la membrane des lymphocytes peuvent distinguer et répondre à de subtiles variations de structure des antigènes.

2. **Diversité** : Les lymphocytes utilisent des mécanismes moléculaires pour modifier leurs récepteurs à l'antigène de telle sorte qu'ils puissent reconnaître et répondre à un grand nombre de types de domaines antigéniques.

3. **Mémoire** : L'exposition des lymphocytes à un antigène se traduit par deux évènements : leur expansion clonale spécifique de l'antigène par mitose et la genèse de **cellules-mémoire** de réserve. Les cellules-mémoire réagissent plus rapidement et de façon plus efficace lorsqu'elles sont à nouveau exposées au même antigène.

4. **Auto-limitation** : Une réponse immunitaire est stimulée par un antigène spécifique. Lorsque cet antigène est neutralisé ou disparaît, la réponse cesse.

5. **Tolérance** : Une réponse immunitaire a pour but d'éliminer les antigènes du non-soi tout en étant « tolérante » aux antigènes du soi. La tolérance est rendue possible grâce à un mécanisme de sélection qui élimine les lymphocytes exprimant des récepteurs spécifiques pour les antigènes du soi. Une déficience de cette tolérance au soi (et de sa spécificité) est à l'origine d'un ensemble de pathologies appelées **maladies auto-immunes**.

Développement des cellules B

La Figure 10-1 illustre le fait que la moelle osseuse est le lieu d'origine des lymphocytes B et T à partir d'une cellule souche lymphoïde. Dans le Chapitre 6, Sang et hématopoïèse, nous avons étudié les aspects du développement des lignées myéloïde et érythroïde à partir d'une cellule souche multipotente. Cette même cellule souche multipotente donne naissance à un **progéniteur lymphoïde** ou **cellule souche lymphoïde** à l'origine des lymphocytes B, des lymphocytes T et des cellules natural killer. La **maturation des cellules B se déroule dans la moelle osseuse** tandis que **le thymus est le site de maturation des cellules T**.

Dans la moelle osseuse, les cellules souches B prolifèrent et subissent leur maturation au contact des **cellules de soutien de la moelle osseuse** sous l'influence de l'**interleukine-7** (IL-7) (Figure 10-2).

Au cours de leur maturation, les cellules B expriment à leur surface des **immunoglobulines** M (IgM) ou D (IgD) qui interagissent avec deux autres protéines liées l'une à l'autre, les **immunoglobulines α** (Igα) et **β** (**Igβ**). L'IgM ou l'IgD de la surface cellulaire forme, conjointement avec l'**Igα** et l'**Igβ**, le complexe récepteur à l'antigène de la cellule B. Les portions intracellulaires de l'Igα et de l'Igβ contiennent un domaine riche en tyrosine appelé **motif d'activation de l'immunorécepteur dépendant de la tyrosine** ou **ITAM** (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif*).

La fixation d'un antigène sur le complexe récepteur à l'antigène de la cellule B provoque la phosphorylation de la tyrosine de l'ITAM qui, à son tour, active des facteurs

Figure 10-2

Développement des cellules B dans la moelle osseuse

de transcription conduisant à l'expression de gènes nécessaire au développement ultérieur des cellules B.

Les antigènes du soi présents dans la moelle osseuse testent la spécificité de liaison à l'antigène des IgM ou IgD de la surface des cellules B. Cette étape de test est nécessaire avant que les cellules B ne poursuivent leur maturation, gagnent les tissus lymphoïdes périphériques et interagissent avec des antigènes étrangers (non-soi). Les **antigènes du soi** qui se lient **fortement** à une ou plusieurs molécules d'IgM ou d'IgD du récepteur B induisent l'**apoptose** de la cellule B. Les **antigènes du soi** ayant une **affinité de liaison moindre** pour le complexe récepteur à l'antigène de la cellule B lui permettent de survivre et de poursuivre sa maturation lorsque les ITAMs des Igα et Igβ associées à l'IgM ou à l'IgD transmettent des messages de signalisation, permettant le développement ultérieur des cellules B et leur passage, à l'état mature, dans la circulation.

Complexe majeur d'histocompatibilité et antigènes leucocytaires humains

La présentation des antigènes aux cellules T est assurée par des protéines spécialisées codées par des gènes du locus majeur d'histocompatibilité et exprimées à la surface des cellules présentant l'antigène. Les cellules présentant l'antigène surveillent l'organisme, trouvent et internalisent les antigènes par phagocytose, les réduisent en fragments peptidiques antigéniques qu'elles attachent aux molécules du **complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)** (Figure 10-3) de manière à ce que le **complexe fragment peptidique antigénique-CMH** puisse être exposé ultérieurement à la surface des cellules. Le locus du CMH exprime des produits géniques responsables du rejet de greffe tissulaire entre deux individus génétiquement incompatibles.

• Chez la souris, il existe deux types de produits géniques du CMH : les molécules du **CMH de classe I** et les molécules du **CMH de classe II**. Les molécules du CMH de classe I sont constituées de deux chaînes polypeptidiques : une chaîne **α**, comportant trois domaines (α_1, α_2 et α_3) codée par le locus génique du CMH, et une **β_2-microglobuline**, non codée par le locus génique du CMH. Les antigènes sont hébergés dans une niche formée par les domaines α_1 et α_2. Le CD8, un co-récepteur de surface des cellules T cytolytiques, se fixe sur le domaine α_3 des molécules du CMH de classe I.

• Les molécules du CMH de classe II sont constituées de **deux chaînes polypeptidiques**, **α** et **β**, toutes deux codées par le locus génique du CMH. Les domaines α_1 et β_1 forment une niche pour la fixation de l'antigène. Le CD4, un co-récepteur de surface des cellules T auxiliaires, se fixe sur le domaine β_2 des molécules du CMH de classe II.

• Toutes les cellules nucléées expriment des molécules du CMH de classe I. En revanche, les molécules du CMH de classe II ne sont exprimées principalement que par les cellules présentant l'antigène (cellules dendritiques, macrophages et cellules B), les cellules réticulaires épithéliales du thymus et les cellules endothéliales.

Chez l'homme, les molécules équivalentes au CMH sont appelées **antigènes leucocytaires humains** (***human leukocyte antigens*, HLAs**). Les molécules HLA sont structurellement et fonctionnellement analogues aux molécules du CMH de la souris et le locus génique (3500 kilobases de longueur) est situé sur le chromosome 5 (la β_2-microglobuline est codée par un gène situé sur le chromosome 15).

Chez l'homme, le **locus du CMH de classe I** code pour trois protéines essentielles : **HLA-A, HLA-B** et **HLA-C**. Le **locus du CMH de classe II** code pour **HLA-DR** (R pour *antigenically related*, antigéniquement lié), **HLA-DQ** et **HLA-DP** (Q et P précédant R dans l'alphabet).

Le complexe récepteur de la cellule T

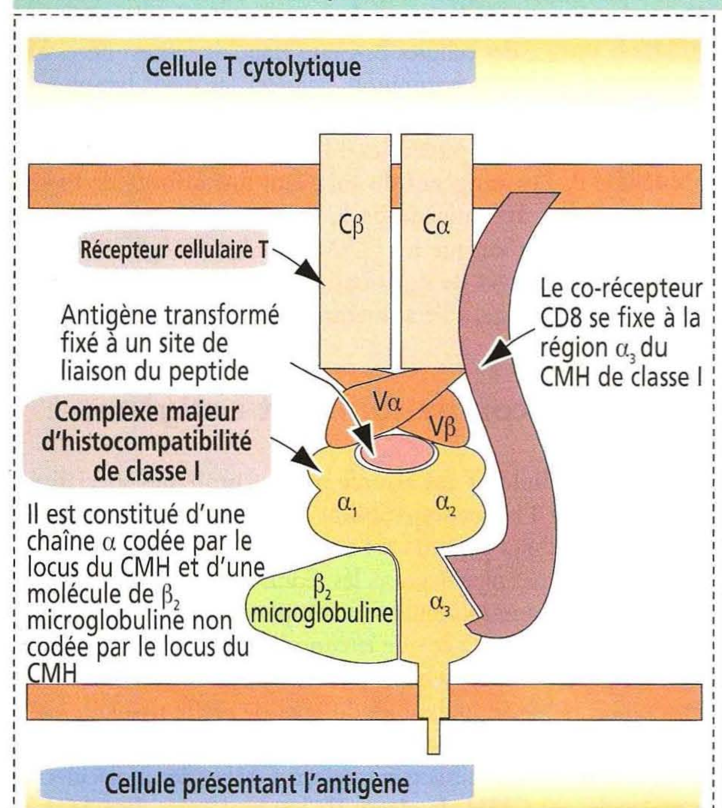
En plus des molécules du CMH, des sous-classes de cellules T possèdent des récepteurs de surface capables, chacun, de reconnaître une combinaison peptide antigénique-CMH différente. La reconnaissance de l'antigène implique une adhésion stable entre la cellule présentant l'antigène et la cellule T, suivie par l'activation d'une cascade de signalisation par les cellules T.

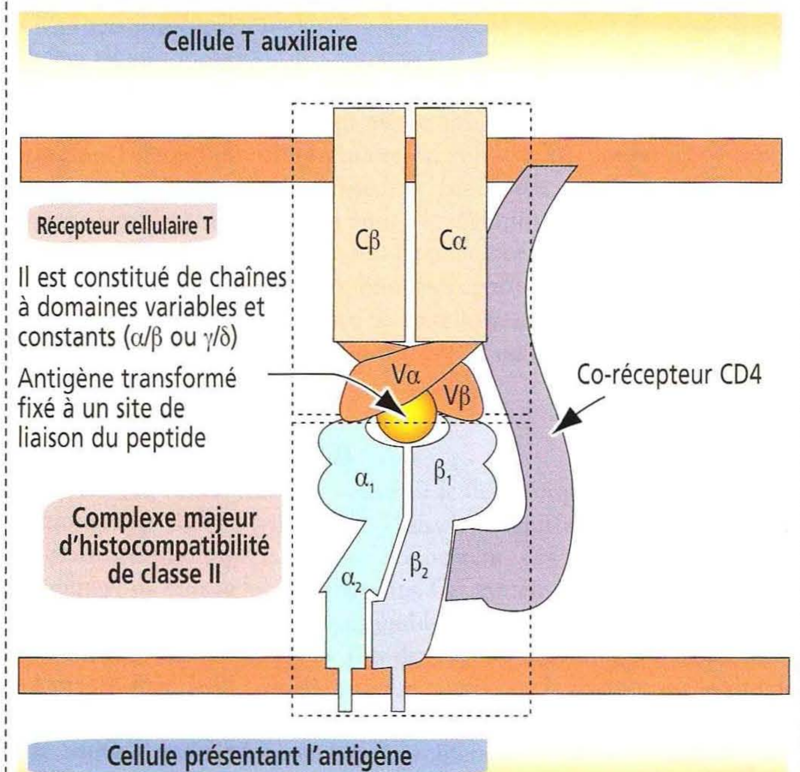
Le récepteur qui reconnaît les peptides antigéniques spécifiques présentés par les molécules du CMH de classe I et de classe II est le **récepteur cellulaire T (TCR)**. Le TCR agit conjointement avec des molécules accessoires de la surface cellulaire, appelées **co-récepteurs**, pour stabiliser la liaison entre les cellules présentant l'antigène et les cellules T.

Le TCR est constitué de deux chaînes polypeptidiques transmembranaires reliées par des ponts disulfure : la **chaîne α** et la **chaîne β** (Figure 10-3). Un petit nombre de *cellules T ont un TCR composé de chaînes γ et δ. Chaque chaîne α et β est formée d'un*

Figure 10-3

Structure du récepteur cellulaire T et des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classes I et II





Les cellules T ne reconnaissent les antigènes peptidiques que lorsqu'ils sont présentés sous forme liée au CMH. **Les cellules T cytolytiques reconnaissent un antigène présenté par des molécules du CMH de classe I. Les cellules T auxiliaires reconnaissent un antigène associé à des molécules du CMH de classe II**. Cette propriété est appelée **restriction au CMH.**

Le co-récepteur CD8 se fixe à la région α_3 du CMH de classe I. Il faut remarquer que la molécule du CMH de classe I est un hétérodimère constitué d'une chaîne α ancrée dans une membrane plasmique, d'une β_2 microglobuline qui lui est attachée et d'un peptide antigénique lié.

Les cellules T auxiliaires reconnaissent un antigène présenté par des molécules du CMH de classe II.

Chaque molécule du CMH de classe II est constituée d'un seul site de liaison peptidique extracellulaire formé par une paire de chaînes de type immunoglobuline codées par le locus du CMH. Les régions α_1 et β_1 de chaque chaîne — ancrées dans la membrane de la cellule présentant l'antigène (n.d.t. : par l'intermédiaire des régions α_2 et β_2) — interagissent pour former le site de liaison peptidique.

Le co-récepteur CD4 se fixe sur la région β_2 du CMH de classe II.

domaine **variable** (**Vα** et **Vβ**) et d'un domaine **constant** (**Cα** et **Cβ**). Par comparaison avec une molécule d'immunoglobuline, les domaines **Vα** et **Vβ** sont structurellement et fonctionnellement analogues au fragment de liaison à l'antigène (Fab) des immunoglobulines.

La molécule TCR est associée à deux protéines, CD3 et ζ (non représentées sur la Figure 10-3), formant le **complexe TCR**. CD3 et ζ jouent un rôle dans la signalisation cellulaire et sont présentes sur toutes les cellules T. CD3 contient le domaine cytoplasmique ITAM précédemment décrit comme élément du complexe récepteur à l'antigène de la cellule B et exerçant une fonction de signalisation.

Co-récepteurs CD4 et CD8

CD4 et CD8 sont des protéines de surface de la cellule T interagissant sélectivement avec, respectivement, des molécules du CMH de classe II et de classe I. Lorsque le TCR de la cellule T reconnaît un antigène logé dans la fente du CMH, les co-récepteurs CD4 ou CD8 coopèrent dans l'activation de la fonction de la cellule T (voir Figure 10-3).

CD4 et CD8 sont des membres de la superfamille des immunoglobulines (Ig) que nous avons déjà étudiée dans le Chapitre 1, Épithélium, lorsque nous avons décrit la structure et la fonction des molécules d'adhésion cellulaire.

Comme vous vous le rappelez, les membres de la superfamille des Ig possèdent un nombre variable de domaines extracellulaires *Ig-like*. Les deux domaines *Ig-like* terminaux de CD4 se fixent au domaine β_2 du CMH de classe II (voir Figure 10-3). L'unique domaine *Ig- like* de CD8 se fixe au domaine α_3 du CMH de classe I. Ainsi, **les cellules**

T auxiliaires CD4+ reconnaissent les antigènes associés au CMH de classe II, tandis que les cellules T cytolytiques CD8+ (lymphocytes T cytolytiques, CTLs) réagissent aux antigènes présentés par le CMH de classe I (Figure 10-4).

Molécules du CMH et réponses immunitaires adaptatives

Les cellules T sont **restreintes au** CMH. En d'autres termes, les cellules T d'un individu sont capables de réagir contre un fragment antigénique **étranger** lié aux molécules du CMH **propres** à l'individu (**molécules du CMH du soi**) et contribuent aux **réponses immunitaires adaptatives.** Les cellules T ne doivent absolument pas réagir contre des fragments peptidiques d'un antigène du soi liés à des molécules du CMH du soi. Cette absence de réponse est appelée **tolérance au soi.**

Au cours de leur maturation dans le thymus, les cellules T sont sélectionnées pour être **restreintes au CMH du soi** et **tolérantes au soi.** Ce processus sélectif, appelé **sélection positive** (voir Figure 10-4), ne survient que lorsque des cellules T restreintes au CMH du soi sont sélectionnées. Une **sélection négative** se produit lorsque les cellules T ne se fixent à aucune molécule du CMH ou se fixent sur les **propres antigènes de l'organisme.** Ces cellules T sont éliminées par des macrophages. Seules **les cellules T capables de reconnaître à la fois les peptides étrangers et les molécules du CMH du soi survivent**, quittent le thymus et migrent dans les organes lymphoïdes secondaires.

Ce processus de sélection se déroule dans le thymus (Figure 10-5). Le cortex thymique contient des **cellules épithéliales** ramifiées dérivées de l'ectoderme, exprimant des molécules du CMH de **classe** I et de **classe** II. **Le contact entre les molécules du CMH de la surface des cellules épithéliales et les récepteurs des cellules T en développement joue un rôle important dans la sélection positive.**

Les cellules T en développement dans le thymus expriment des molécules de surface spécifiques

Deux évènements essentiels surviennent dans le thymus au cours de la maturation des cellules T (Figure 10-5) : (1) un réarrangement du gène codant pour les composants protéiques du **TCR** et (2) la coexistence transitoire des **co-récepteurs CD4 et CD8** associés au TCR.

Lorsque les cellules progénitrices — dérivées de la moelle osseuse — pénètrent dans le **cortex** du thymus, elles sont dépourvues des molécules de surface typiques des cellules T matures. Puisqu'**elles n'expriment ni le CD4, ni le CD8, on les appelle cellules T « doubles négatives ».**

Après interaction avec les **cellules épithéliales** thymiques, les cellules T doubles négatives prolifèrent, se différencient et expriment les premières molécules de surface

Marqueurs cellulaires T : antigènes CD

Les molécules de la surface cellulaire reconnues par des anticorps monoclonaux sont appelées **antigènes**. Ces antigènes sont des **marqueurs** permettant l'identification et la caractérisation de populations cellulaires. Un marqueur superficiel qui caractérise un membre d'un groupe de cellules, qui possède une structure définie, et qui est aussi reconnu chez d'autres membres du groupe par un anticorps monoclonal, est appelé **cluster de différenciation (CD)**.

Par exemple, une **cellule T auxiliaire**, qui exprime le marqueur **CD4**, peut être différenciée d'une **cellule T tueuse** qui ne contient pas le CD4 mais exprime le marqueur **CD8**. Les marqueurs CD permettent de classer les cellules T impliquées dans les réactions inflammatoires et immunitaires. **Les antigènes CD facilitent l'interaction et l'adhésion de cellule à cellule, ainsi que la signalisation cellulaire aboutissant à l'activation de la cellule T.**

Figure 10-4

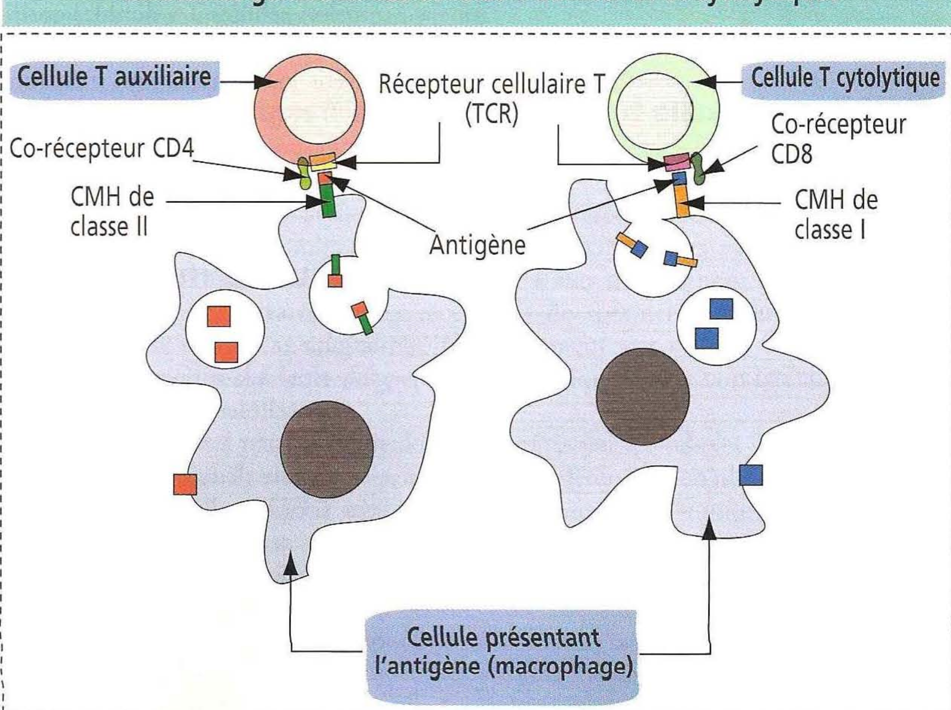
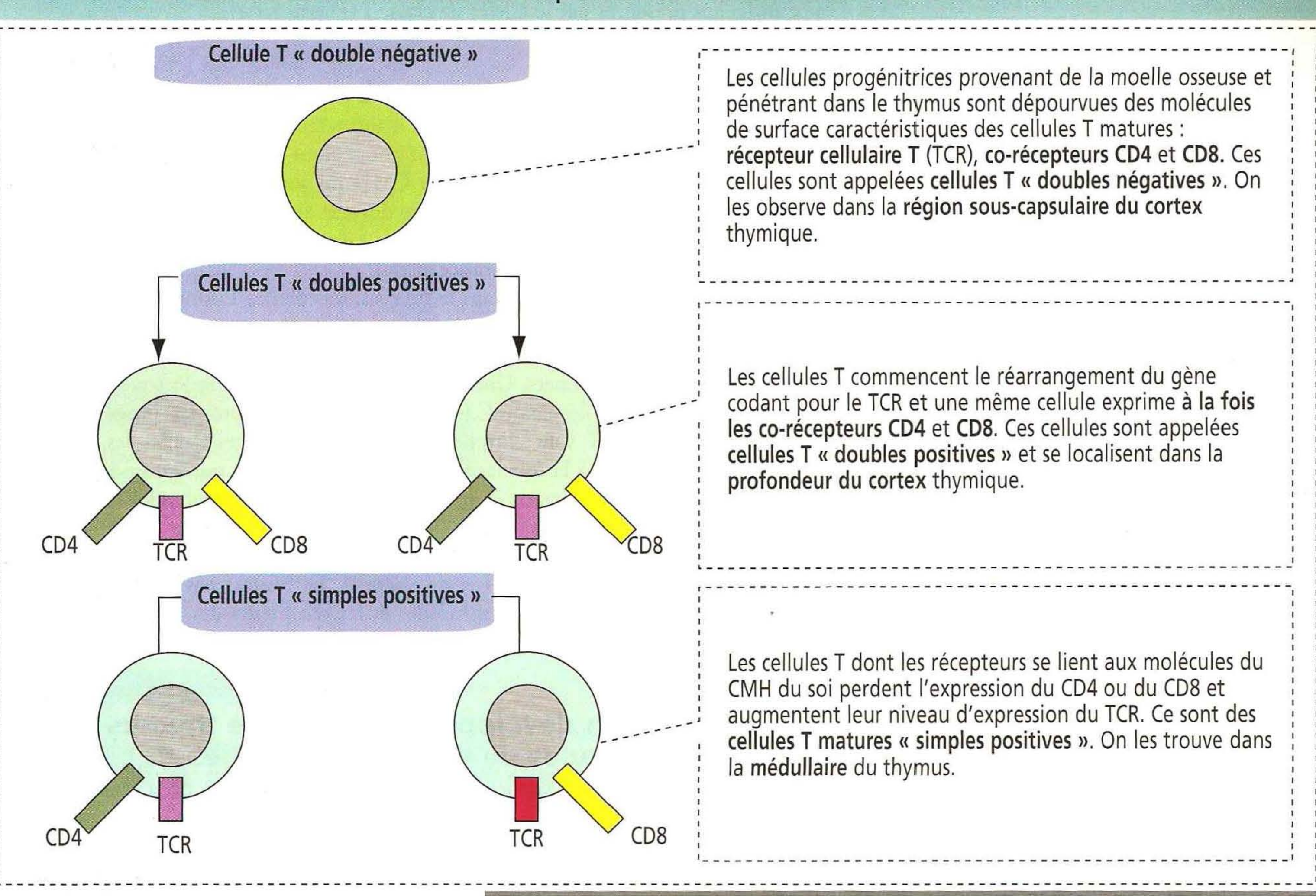


Figure 10-5



spécifiques des cellules T : (1) le récepteur cellulaire T, TCR, et (2) les co-récepteurs CD4 et CD8.

Nous avons vu que le TCR était constitué de deux paires de sous-unités : **chaînes $\alpha\beta$** ou **chaînes $\gamma\delta$** (voir Figure 10-3). La séquence de chaque chaîne peut varier d'une cellule T à une autre. Cette variation, due à la combinaison aléatoire de segments géniques, détermine quel antigène étranger sera reconnu par la cellule T.

La maturation des cellules T passe par un stade où une même cellule exprime **à la fois les co-récepteurs CD4 et CD8, ainsi que le TCR à un niveau bas**. Ces cellules sont appelées **cellules T « doubles positives »**. Les cellules T doubles positives **peuvent reconnaître ou non** le CMH du soi. Les cellules pouvant reconnaître le CMH du soi poursuivent leur maturation, n'expriment plus que l'un des deux co-récepteurs (CD4 ou CD8) et deviennent des **cellules T « simples positives »**. Les cellules doubles positives qui ne peuvent reconnaître le CMH du soi échappent à la sélection positive et sont éliminées.

Immunité médiée par les cellules T

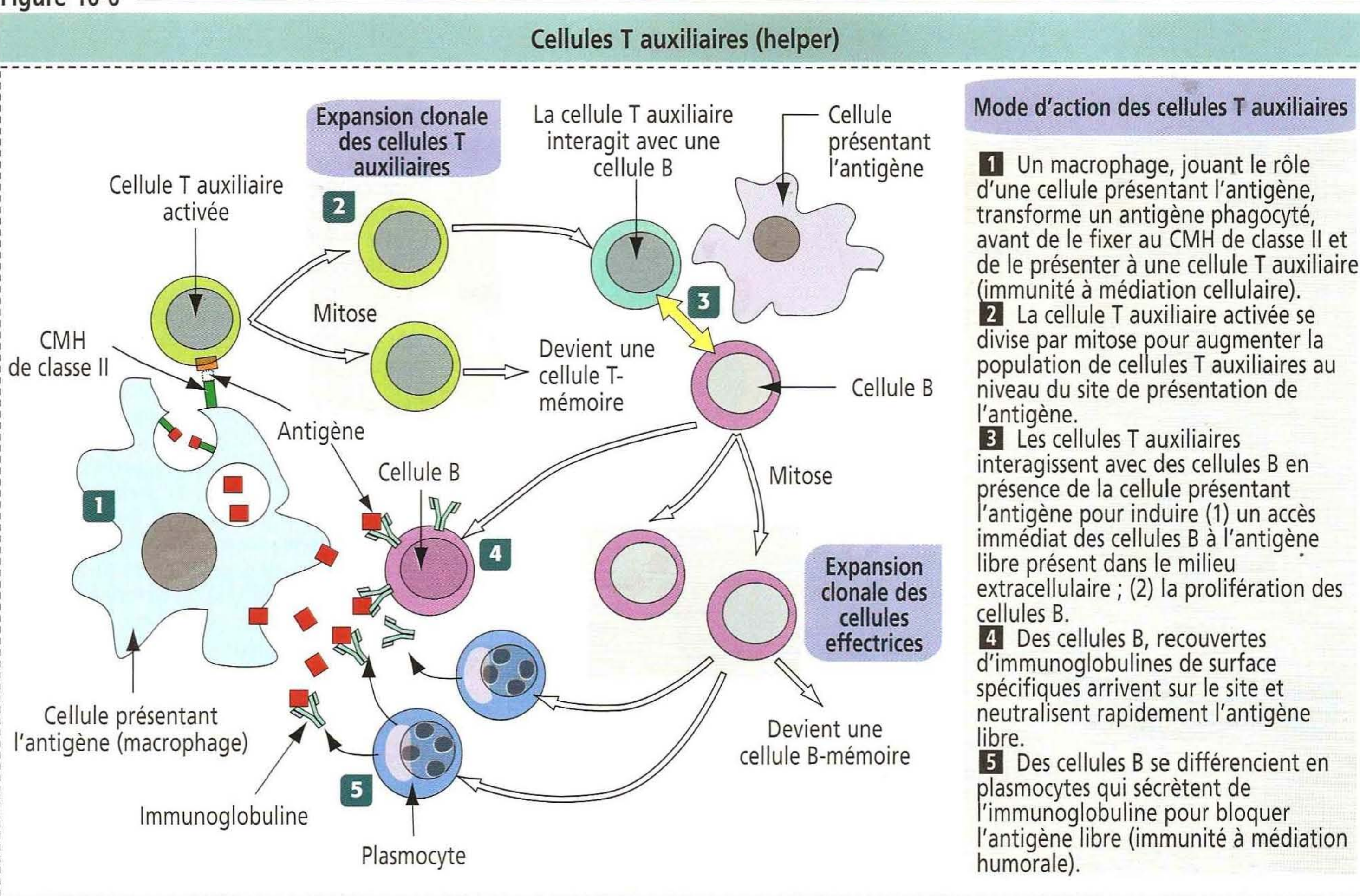
Après avoir achevé leur développement dans le thymus, les cellules T gagnent le courant sanguin et migrent vers les organes lymphoïdes périphériques à la recherche d'un antigène situé à la surface d'une **cellule présentant l'antigène**.

Les **cellules T auxiliaires** expriment à la fois le **TCR** et le **co-récepteur CD4**. Elles reconnaissent le **CMH de classe II** sur les cellules présentant l'antigène.

Il existe **deux sous-types distincts de cellules T auxiliaires** dérivés du même précurseur T CD4+ : les cellules TH1 et TH2 (« H » pour *helper*).

Des réponses immunitaires contrôlées par les cellules TH2 sont observées chez des patients porteurs d'**helminthes** (Gr. *helmins*, ver), **parasites intestinaux.** Les cellules TH2 produisent de l'interleukine-4 (IL-4) et de l'interleukine-13 (IL-13), parmi d'autres cytokines, et déterminent la production d'IgE par les plasmocytes pour activer les réponses des mastocytes, des basophiles et des éosinophiles. L'activation de la réponse macrophagique est minime dans les réponses immunitaires contrôlées par les TH2.

Figure 10-6



En revanche, les cellules TH1 participent à la régulation des réponses immunitaires provoquées par des **agents pathogènes intracellulaires** (virus provoquant des infections, certaines bactéries ou parasites unicellulaires) avec une participation active des macrophages. Les cellules TH1 produisent de l'interféron γ qui peut inhiber l'activité des cellules TH2.

Les **cellules T cytolytiques** (CLTs) ou **tueuses** expriment à la fois le **TCR** et le **co-récepteur CD8**. Les CLTs reconnaissent le **CMH de classe I** à la surface des cellules présentant l'antigène. Nous reviendrons sur l'importance clinique des cellules T auxiliaires et cytolytiques lorsque nous parlerons de leur implication dans la pathogénie de l'infection liée au virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), dans l'allergie et dans l'immunothérapie anticancéreuse.

Comment les cellules T auxiliaires exercent-elles leur « aide » ?

Les cellules T auxiliaires sont activées lorsqu'elles reconnaissent le complexe peptide antigénique-CMH de classe II (Figure 10-6).

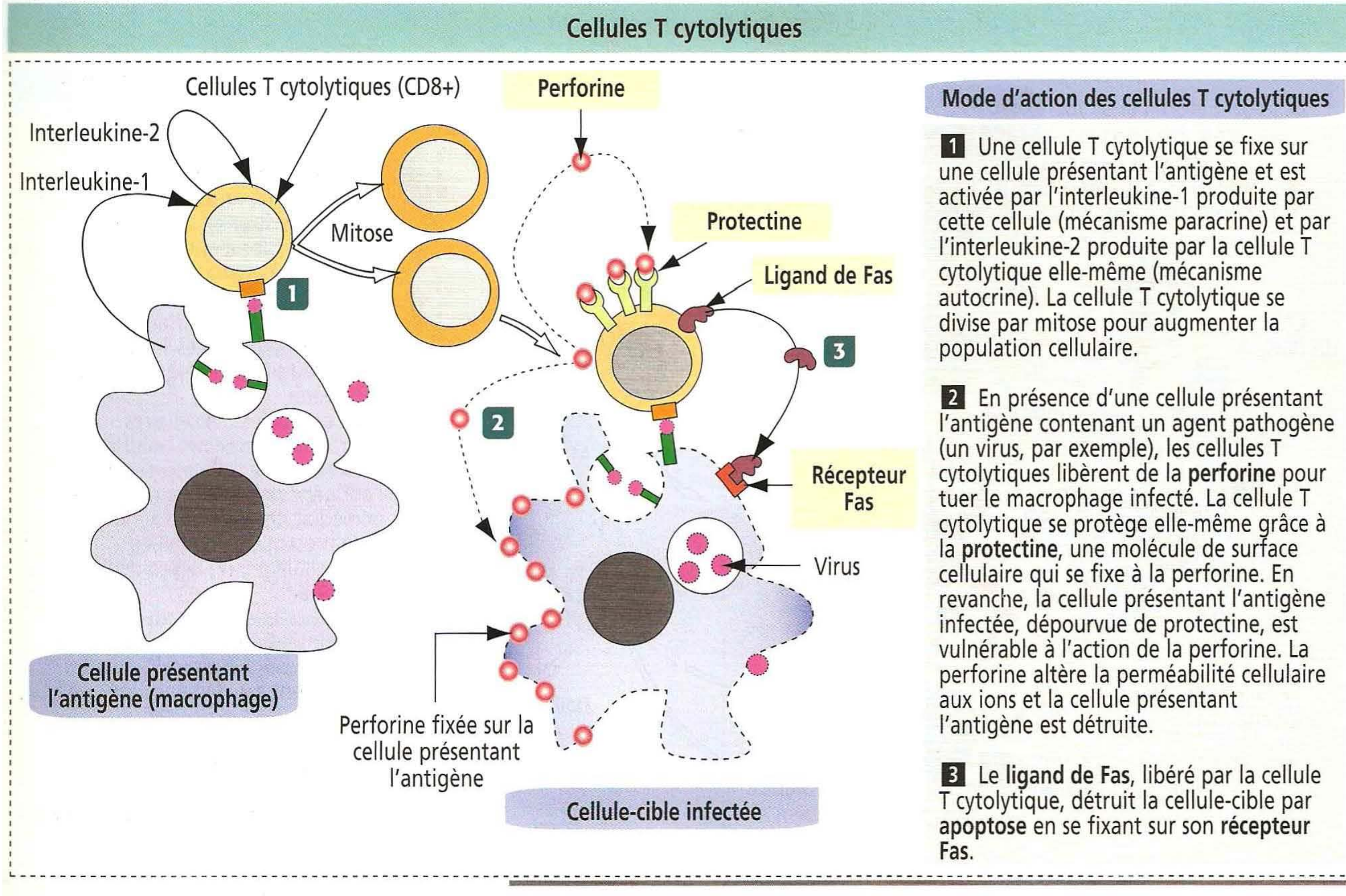
En présence de cellules contenant un peptide antigénique lié au CMH de classe II, les cellules T auxiliaires prolifèrent par mitose et sécrètent des **cytokines**, également appelées **interleukines**. Ces signaux chimiques, à leur tour, attirent des cellules B qui expriment également des molécules réceptrices de spécificité unique à leur surface (récepteur de type immunoglobuline). **Contrairement aux cellules T auxiliaires, les cellules B peuvent reconnaître des peptides antigéniques libres non liés aux molécules du CMH.**

Une fois activées par les interleukines produites par les cellules T auxiliaires ayant proliféré, les cellules B se divisent également et se différencient en **plasmocytes sécrétant des immunoglobulines**, forme soluble de leurs récepteurs. Les immunoglobulines sécrétées diffusent librement, se fixent sur les peptides antigéniques pour les neutraliser ou déclenchent leur destruction par des enzymes ou des macrophages.

Les plasmocytes ne synthétisent qu'**une seule classe d'immunoglobuline** (plusieurs milliers de molécules d'immunoglobuline par seconde ; la durée de vie d'un plasmocyte est de 10 à 20 jours). Chez l'homme, il existe cinq classes d'immunoglobulines : **IgG, IgA, IgM, IgE** et **IgD**.

Certaines cellules B et T deviennent des **cellules-mémoire**, prêtes à éliminer le même antigène s'il réapparaît dans l'organisme ultérieurement. La **réponse immunitaire**

Figure 10-7



secondaire (nouvelle rencontre avec le même antigène qui déclenche leur production) est plus rapide et de plus grande amplitude. Les cellules-mémoire recirculent pendant de nombreuses années et représentent un système de surveillance dirigé contre les antigènes étrangers.

Comment les cellules T cytolytiques exercent-elles leur rôle de tueuses ?

Une autre fonction des cellules T auxiliaires est de **sécréter des cytokines pour stimuler la production de cellules T cytolytiques** qui reconnaissent le complexe peptide antigénique-CMH de classe I à la surface des cellules présentant l'antigène.

La sous-population des CTLs initie un **processus de destruction d'une cellule-cible** (Figure 10-7) en (1) s'attachant solidement à la cellule présentant l'antigène avec l'aide d'intégrines et de molécules d'adhésion cellulaire (CAMs) présentes à la surface de la cellule-cible et (2) en provoquant des altérations de la membrane cellulaire par la libération de protéines formant des pores (appelées **perforines**). Ces pores favorisent l'entrée irrégulière de différentes substances lytiques, d'eau et de sels minéraux. Le CTL se protège lui-même grâce à une protéine membranaire, la **protectine**, qui inactive la perforine en empêchant son insertion dans la membrane du CTL.

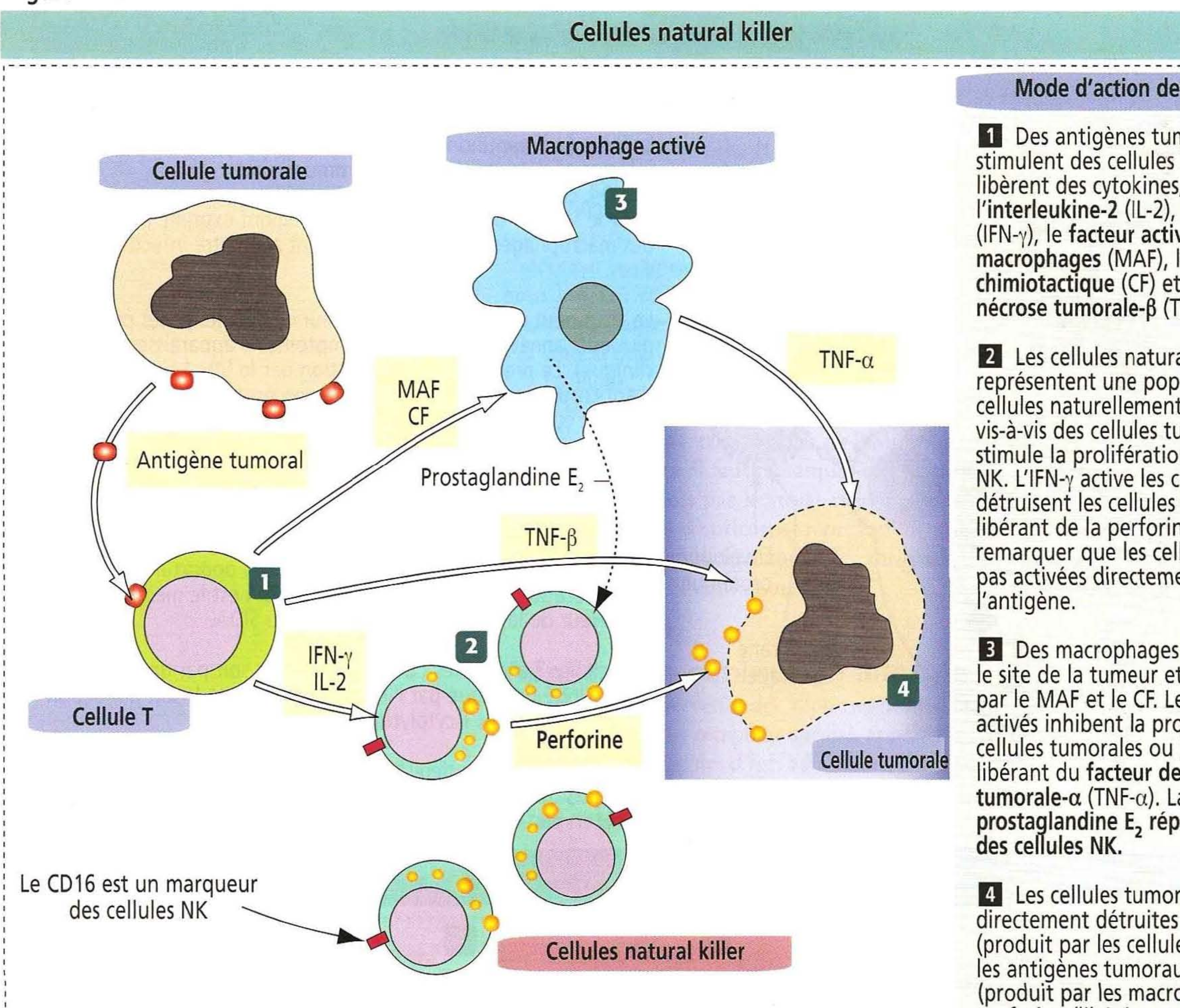
Les CTLs peuvent également détruire des cellules-cibles par le **mécanisme Fas-ligand de Fas** observé au cours de l'**apoptose** (voir Chapitre 3, Signalisation cellulaire). Lorsque le récepteur d'un CTL reconnaît un antigène à la surface d'une cellule-cible, le ligand de Fas est induit dans le CTL. L'interaction entre le ligand de Fas et le récepteur Fas à la surface de la cellule-cible (voir Figure 10-7) déclenche la cascade apoptotique par activation de procaspases en caspases entraînant la mort de la cellule.

Différents acteurs des réponses immunitaires : cellules régulatrices et effectrices

Nous avons vu que les cellules B pouvaient se différencier en plasmocytes sécréteurs d'immunoglobulines. Les plasmocytes sont des **cellules effectrices**. Les cellules T se différencient en **cellules régulatrices, suppressives** et **effectrices**.

Figure 10-8

Cellules natural killer



Mode d'action des cellules NK

1 Des antigènes tumoraux stimulent des cellules T pour qu'elles libèrent des cytokines, telles que l'**interleukine-2** (IL-2), l'**interféron-γ** (IFN-γ), le **facteur activant les macrophages** (MAF), le **facteur chimiotactique** (CF) et le **facteur de nécrose tumorale-β** (TNF-β).

2 Les cellules natural killer (NK) représentent une population de cellules naturellement cytotoxiques vis-à-vis des cellules tumorales. L'IL-2 stimule la prolifération des cellules NK. L'IFN-γ active les cellules NK qui détruisent les cellules tumorales en libérant de la perforine. Il faut remarquer que les cellules NK ne sont pas activées directement par l'antigène.

3 Des macrophages sont attirés sur le site de la tumeur et sont activés par le MAF et le CF. Les macrophages activés inhibent la prolifération des cellules tumorales ou les tuent en libérant du **facteur de nécrose tumorale-α** (TNF-α). La **prostaglandine E_2 réprime l'activité des cellules NK.**

4 Les cellules tumorales sont directement détruites par le TNF-β (produit par les cellules T activées par les antigènes tumoraux), le TNF-α (produit par les macrophages) et la **perforine** (libérée par les cellules NK).

Les **cellules T régulatrices** incluent les **cellules T auxiliaires** qui coopèrent avec les cellules B pour stimuler la prolifération et la différenciation des cellules B en plasmocytes sécréteurs d'immunoglobulines, ainsi que l'activation cytolytique des cellules T tueuses.

Les **cellules T suppressives**, en agissant sur les cellules T auxiliaires pour modérer ou inhiber leurs activités, régulent également la différenciation des cellules B en plasmocytes. Nous avons vu précédemment qu'il existait deux sous-types de cellules T auxiliaires (TH1 et TH2) produisant des cytokines différentes et ayant des fonctions distinctes, comme nous le détaillerons dans le paragraphe concernant l'**allergie** (voir Figure 10-10). Les cellules TH1 produisent de l'interféron-γ tandis que les cellules TH2 produisent de l'IL-4 et de l'IL-13. L'interféron-γ, produit par les cellules TH1, stimule la différenciation des cellules TH1 mais inhibe la prolifération des cellules TH2. Par ailleurs, l'IL-4 dérivée des cellules TH2 inhibe l'activation des cellules TH1.

Les **cellules T effectrices** incluent les **cellules T cytolytiques** (CLTs) ou **tueuses** et les **cellules natural killer**. Les CLTs peuvent lyser les cellules qui portent des antigènes dont elles sont spécifiques. La mort cellulaire est provoquée par la libération de perforine ou de ligand de Fas dont nous avons déjà parlé.

Les cellules natural killer (Figure 10-8) détruisent des cellules mais cette activité **ne dépend pas d'une activation par un antigène**. Les cellules NK peuvent détruire des cellules-cibles recouvertes d'anticorps par un mécanisme appelé **cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps** (*antibody-dependant cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). Les cellules natural killer n'appartiennent ni aux cellules T, ni aux cellules B, et possèdent des **récepteurs de type CD16**.

Application clinique : syndrome d'immunodéficience acquise

Le **syndrome d'immunodéficience acquise** (SIDA), provoqué par le virus VIH-1, se caractérise par une immunosuppression importante associée à des infections opportu-

Figure 10-9

Système immunitaire et infection par le VIH

Cycle de reproduction du VIH

VIH infectant
Cellule infectée
1
2 ARN viral
3 ADN
Transcriptase réverse
Intégration
Provirus
ADN cellulaire
Cytoplasme
Noyau
4 Assemblage
ARN viral
5
Bourgeonnement
Capside nucléaire
Nouvelle particule de VIH
Enveloppe protéique
Membrane lipidique

Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)

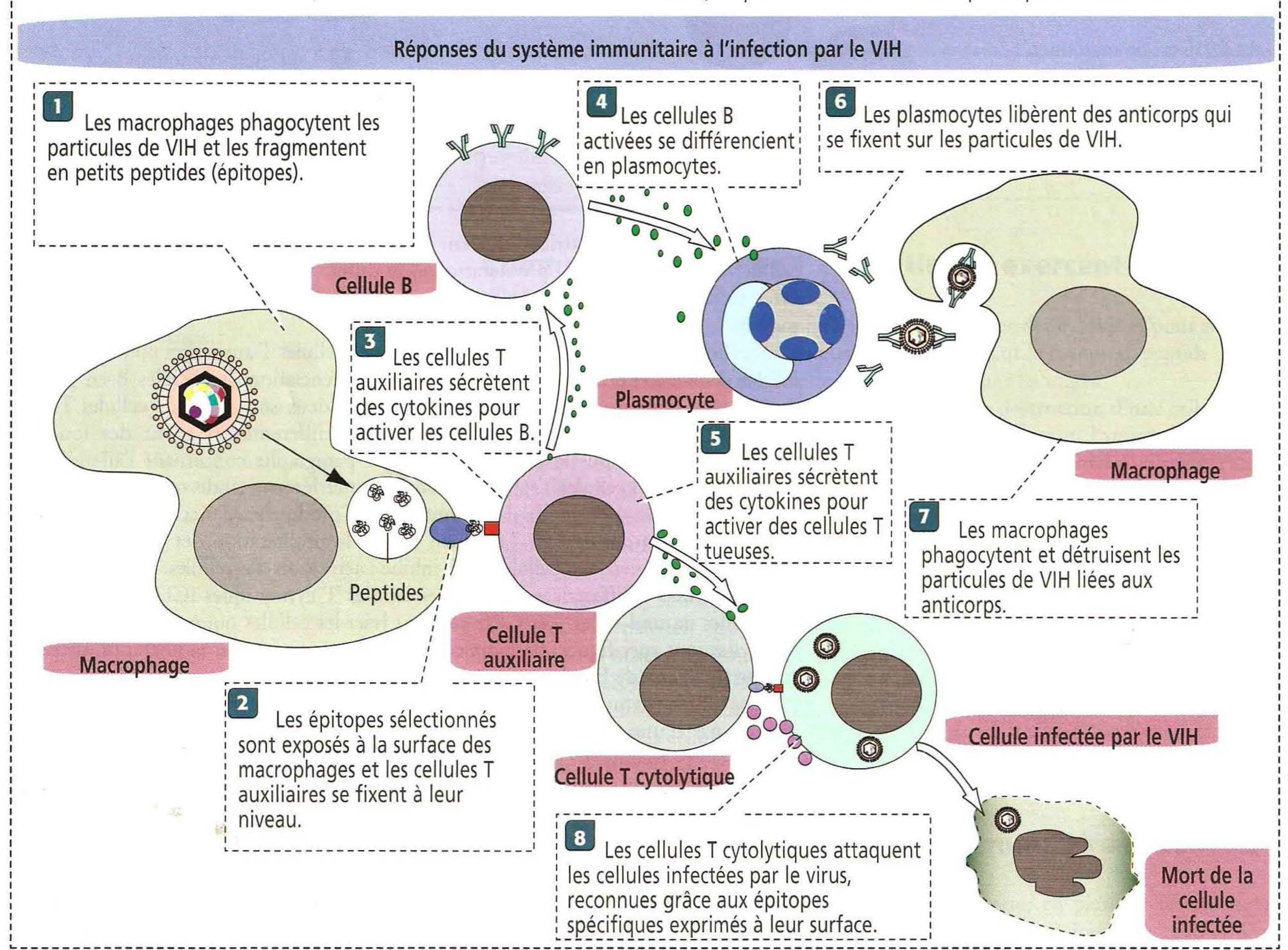
Le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) peut infecter et détruire des cellules immunitaires.
Le CD4, co-récepteur des cellules T auxiliaires, est un récepteur pour le VIH-1. Puisque le CD4 est également exprimé à la surface des macrophages, ces derniers peuvent aussi être infectés par le virus.

Le virus peut se répliquer à l'intérieur de cellules hôtes pendant plusieurs années avant que les symptômes n'apparaissent (latence clinique). Le premier signe d'infection par le VIH-1 est la présence d'anticorps dirigés contre la **gp120**, une protéine de surface du virus, et contre la **p24**, une protéine du core du virus.

Au cours de la phase précoce de l'infection par le VIH-1, les cellules T auxiliaires infectées sont détruites et remplacées. Lorsque le taux de destruction dépasse les capacités de renouvellement des cellules CD4, l'immunité à médiation cellulaire est compromise et le patient est susceptible de développer des infections opportunistes fatales. La numération des cellules T auxiliaires CD4 est le meilleur indicateur de la vitesse de progression du SIDA.

Les cellules T auxiliaires CD4 sont détruites soit par un effet cytotoxique provoqué par l'infection par le VIH-1, soit par action directe des cellules T cytolytiques.

Les banques de sang dépistent les anticorps anti-gp 120 chez les donneurs de sang. Cependant, le taux d'anticorps peut être peu élevé, en particulier au cours de la phase précoce de l'infection.



nistes, au développement de tumeurs malignes et à la dégénérescence du système nerveux central.

Le VIH infecte les macrophages, les cellules dendritiques et principalement les cellules T auxiliaires porteuses du CD4. Le VIH est un membre de la famille des lentivirus des rétrovirus animaux et provoque une infection cellulaire latente chronique. Il existe deux types de VIH, le VIH-1 et le VIH-2. Le VIH-1 est responsable du SIDA. Le génome du VIH infectieux est constitué de deux brins d'ARN enfermés à l'intérieur d'un core de protéines virales et entourés par une enveloppe lipidique dérivée de la cellule infectée. L'enveloppe lipidique contient des protéines virales, la gp41 et la gp120, codées par la séquence virale *env*. La glycoprotéine gp120 possède une affinité de liaison pour le CD4 et un co-récepteur. Les particules de VIH sont présentes dans le sang, le sperme et d'autres liquides de l'organisme. La transmission se fait par contact sexuel ou à la suite d'une injection effectuée avec une aiguille contaminée.

La Figure 10-9 résume les évènements cellulaires associés à l'infection par le VIH. Un événement important du mécanisme de cette infection est la destruction des cellules T auxiliaires CD4+ responsables de l'initiation des réponses immunitaires visant à l'élimination du virus. Il faut remarquer que les **cellules T cytolytiques** (qui s'attachent sur les cellules infectées par le virus) et les **cellules B** (qui donnent naissance aux plasmocytes producteurs d'anticorps) représentent une réponse adaptative à l'infection par le VIH. Les anticorps dirigés contre les antigènes du virus sont détectés dans le sérum 6 à 9 semaines après la contamination.

Application clinique : l'allergie

L'**allergie** fait intervenir des réponses immunitaires caractérisées par la participation d'**IgE** fixées sur un récepteur spécial, appelé **FcεRI**. Lorsqu'un antigène ou **allergène** se fixe sur deux molécules d'IgE adjacentes, il induit l'agrégation des molécules d'IgE et des récepteurs FcεRI associés. Cet événement déclenche une cascade de signalisation qui aboutit à la libération de médiateurs et de cytokines (Figure 10-10).

Il faut remarquer que les deux sous-types de cellules T auxiliaires, TH1 et TH2, déclenchent des réponses distinctes lorsqu'elles sont activées par des antigènes spécifiques.

Le système du complément

La principale fonction du système du complément est de permettre la destruction d'agents pathogènes par les phagocytes (macrophages et neutrophiles), selon un mécanisme appelé **opsonisation** (Figure 10-11).

Le système du complément est constitué d'environ 20 protéines plasmatiques, essentiellement synthétisées dans le foie, qui « complètent » ou amplifient l'effet des anticorps. Plusieurs composants de ce système sont des **proenzymes** converties en enzymes actives.

La molécule clef de la cascade du complément est **C1**, comprenant un hexamère appelé **C1q**, possédant une affinité de liaison pour la **région Fc** d'une immunoglobuline, associé à deux autres molécules, **C1r** et **C1s.**

Lorsque les domaines globulaires de C1q s'attachent aux régions Fc d'immunoglobulines déjà fixées à la surface d'un agent pathogène, C1r est activé et convertit C1s en une sérine-protéase. **L'activation de C1s marque l'initiation de l'activation de la cascade du complément.**

La seconde étape est le clivage de la protéine du complément **C4** par C1s, en deux fragments : (1) le petit fragment C4a est éliminé ; (2) le gros fragment C4b se fixe à la surface de l'agent pathogène.

La troisième étape survient lorsque la protéine du complément **C2** est clivée par C1s en C2a (éliminé) et C2b. C2b se fixe sur C4b déjà lié à la surface de l'agent pathogène, formant le **complexe C4b-2b** également appelé **C3-convertase.**

La quatrième étape prend place lorsque la protéine du complément **C3** est clivée par la C3-convertase en C3a (éliminé) et C3b. C3b se fixe à la C3-convertase. Le **complexe C4b-2b-3b**, désormais appelé **C5 convertase**, clive la protéine du complément C5 en C5a (éliminé) et C5b. C5b se fixe sur la C5 convertase et l'**opsonisation** de l'agent pathogène est complète.

La dernière étape est la fixation de l'agent pathogène sur des récepteurs du complément situés à la surface des phagocytes. Des protéines du complément supplémentaires C6, C7, C8 et C9, peuvent se fixer sur la surface de certains agents pathogènes pour initier directement le processus de lyse.

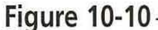
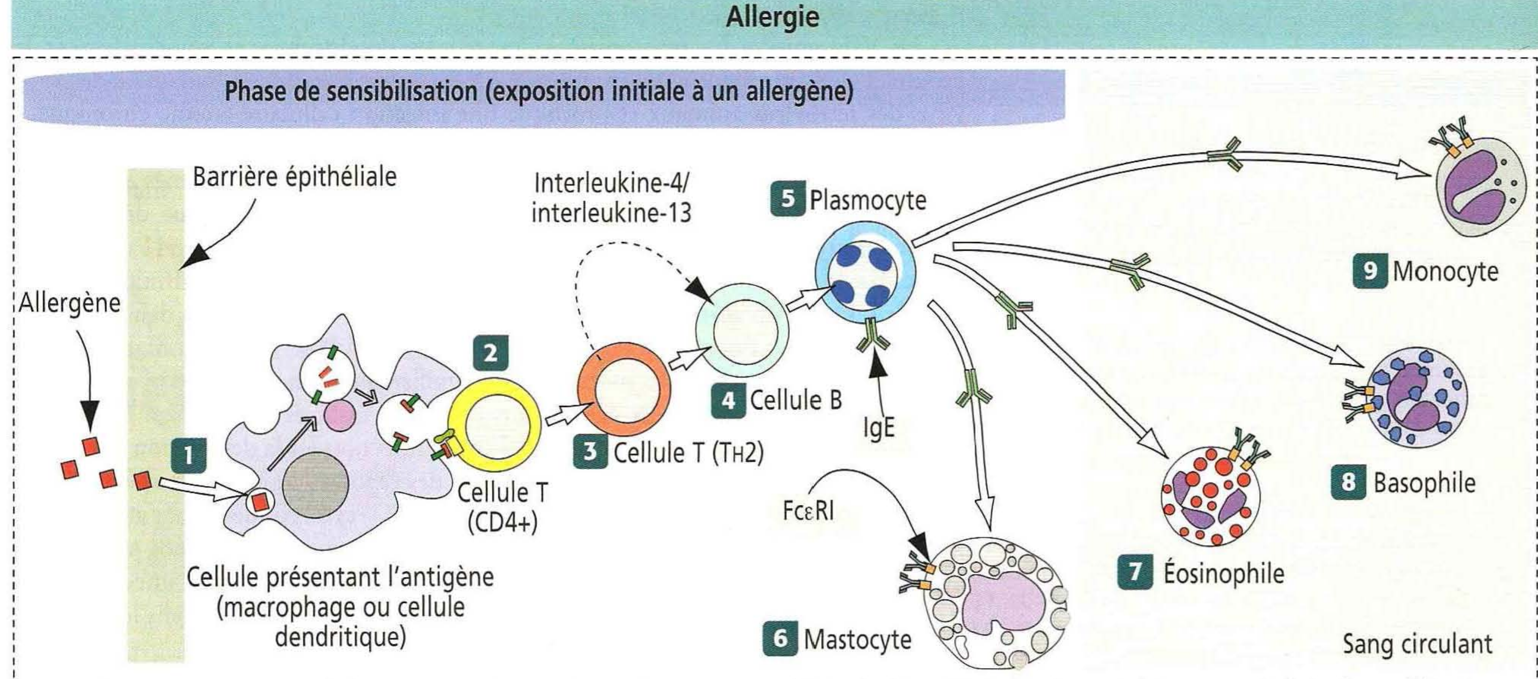


Figure 10-10

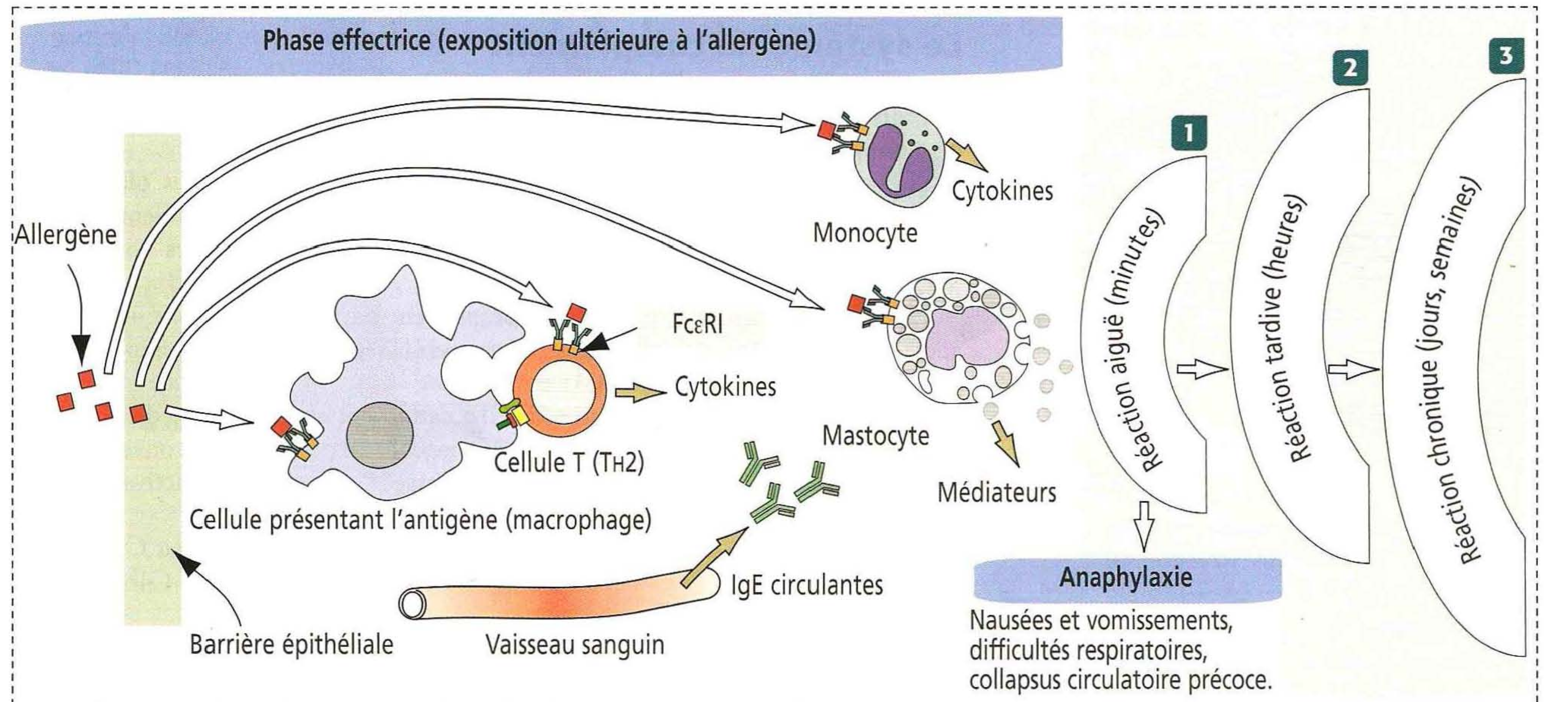
Allergie

Phase de sensibilisation (exposition initiale à un allergène)



Les allergènes provoquent l'allergie, une réponse immunitaire dans laquelle les anticorps de type IgE jouent un rôle essentiel.
1 Cette réponse se développe lorsqu'un allergène franchit une barrière protectrice (comme un épithélium).
2 L'allergène est présenté à une cellule T auxiliaire par une cellule présentant l'antigène.
3 Selon la nature de l'allergène, un sous-type de cellules T auxiliaires (TH1 ou TH2) est recruté pour stimuler la production d'IgE. Les helminthes parasites intestinaux font intervenir les cellules TH2.
4 Les cellules TH2 produisent de l'interleukine-4, de l'interleukine-13 et d'autres cytokines pour induire la prolifération des cellules B et le développement d'autres cellules effectrices (mastocytes, basophiles et éosinophiles).
5 Les cellules B se différencient en plasmocytes producteurs d'IgE.
6 Les IgE se fixent sur le récepteur FcεRI de mastocytes (cellules ayant migré du tissu conjonctif).
7 **8** **9** Les monocytes, les basophiles et les éosinophiles (du sang circulant) expriment également des récepteurs FcεRI et fixent les IgE.
Les cellules TH1 (non représentées) produisent de l'interféron γ en réponse à une infection virale.

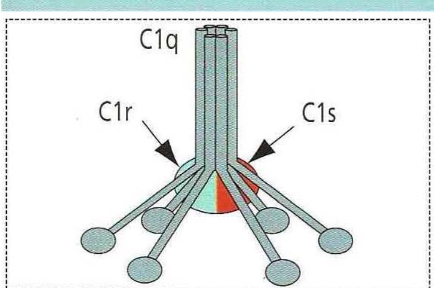
Phase effectrice (exposition ultérieure à l'allergène)



Lors d'une exposition ultérieure au même allergène, survenant après la phase de sensibilisation, on retrouve des cellules présentant l'antigène, des cellules TH2 et des monocytes exprimant des récepteurs FcεRI à leur surface. Les IgE peuvent se fixer sans délai sur les récepteurs FcεRI qui s'agrègent et déclenchent des réponses de signalisation cellulaire.
L'agrégation des récepteurs provoque trois types de réactions :
1 Une **réaction aiguë** (anaphylaxie, réponse asthmatique aiguë) en **quelques secondes à quelques minutes,** déclenchée par les médiateurs libérés par les mastocytes et les basophiles.
2 Une **réaction tardive** (apparaissant **2 à 6 heures** après l'exposition à l'allergène) attire des éosinophiles, des basophiles et des cellules TH2 sur le site.
3 Une **réaction chronique** peut se développer en **quelques jours à quelques semaines** et déterminer des altérations de la structure et de la fonction du tissu affecté (par exemple, des troubles respiratoires dans l'asthme) provoquées par des cytokines, des médiateurs et des agents inflammatoires variés.
L'emploi de corticoïdes est nécessaire pour supprimer l'inflammation déterminée par les réactions chroniques.

Figure 10-11

Le système du complément

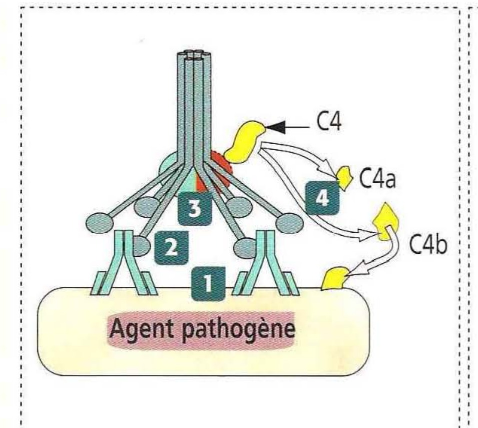


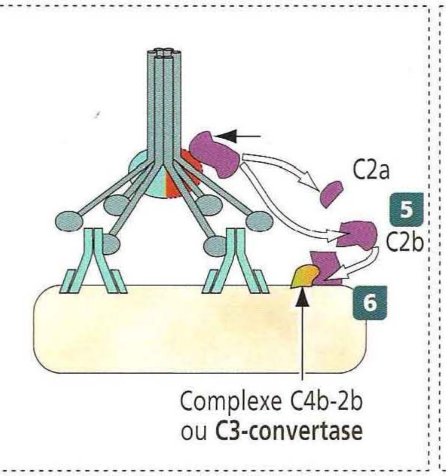
C1 est le premier composant de la voie d'activation du complément.
C1 est constitué de trois éléments :
1. **C1q**, une molécule formée de six domaines en forme des baguettes possédant chacun une tête globulaire à leur extrémité.
2. **C1r**, une proenzyme.
3. **C1s**, substrat de C1r, converti par ce dernier en protéase.

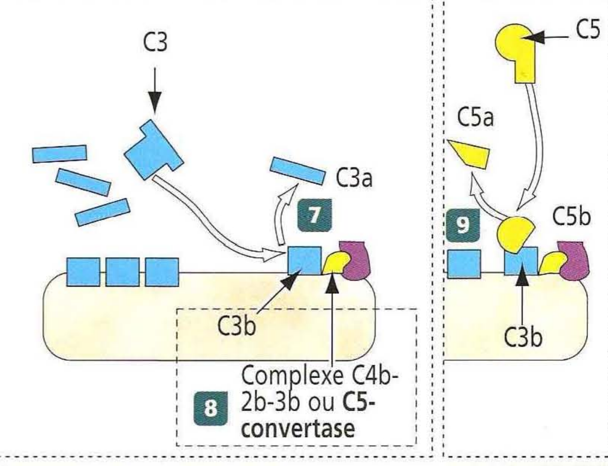
Nomenclature

La lettre « C » suivie d'un chiffre désigne les composants de la cascade du complément.

Les produits de clivage de C1, C2, C3, C4, C5 et des autres protéines sont désignés par des lettres minuscules : « a » pour le petit fragment ; « b » pour le gros fragment.







1 Des immunoglobulines (Igs) se fixent à la surface d'un agent pathogène (une bactérie par exemple).

2 Le domaine globulaire de C1q se fixe à la région Fc de l'Ig (un domaine globulaire par Ig).

3 C1q fixé active C1r qui à son tour active C1s. Cette conversion génère une sérine-protéase qui initie la cascade du complément.

4 La protéase C1s clive la protéine du complément C4 en deux fragments : C4a et C4b. C4b se fixe sur la surface de l'agent pathogène.

5 C1s clive la protéine du complément C2 en deux fragments : C2a et C2b.

6 C2b se fixe sur le C4b déjà fixé formant le complexe C4b-2b ou **C3-convertase**.

7 La C3-convertase clive la protéine du complément C3 en deux fragments : C3a et C3b. Une seule molécule de C3-convertase peut cliver environ 1000 molécules de C3 en C3b.

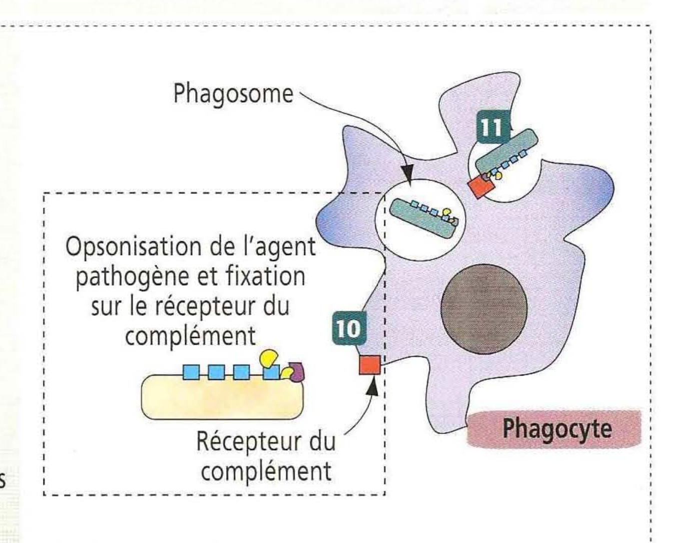
8 Plusieurs molécules de C3b se fixent sur la C3-convertase (formant le complexe C4b-2b-3b ou **C5-convertase**) ou sur la surface de l'agent pathogène. C3b est l'**opsonine** essentielle du système du complément

9 La protéine C5 se fixe sur le C3b de la C5-convertase et est clivée en C5a et C5b. L'opsonisation de l'agent pathogène est complète.

10 La cascade du complément — aboutissant à l'**opsonisation d'un agent pathogène** — permet aux cellules phagocytaires (macrophages et neutrophiles) d'absorber et de détruire des agents pathogènes.

11 Les composants du complément se fixent sur les **récepteurs du complément** de la surface des phagocytes et sont absorbés.

Les protéines du complément C6, C7, C8 et C9 (non représentées) participent à la lyse de certains agents pathogènes.



Le système du complément joue un rôle essentiel en permettant aux phagocytes de reconnaître un agent pathogène et représente un puissant mécanisme de défense contre les bactéries extracellulaires. Il faut remarquer que l'étape précédant le déroulement de la cascade du complément est la fixation d'une immunoglobuline à la surface de l'agent pathogène. Si cette étape n'a pas lieu, le domaine globulaire de C1q ne peut se fixer sur la région Fc de l'immunoglobuline ni générer les composants actifs de la cascade du complément.

Organes lymphoïdes
Ganglions lymphatiques

Le rôle des ganglions lymphatiques est de filtrer la lymphe, de produire et de maintenir le stock de cellules B et d'héberger des cellules T. Les cellules T auxiliaires se localisent préférentiellement dans la **partie profonde du cortex** (encore appelé **paracortex** ou **cortex interne**) des ganglions lymphatiques (Figure 10-12).

Structure d'un ganglion lymphatique

Un ganglion lymphatique est entouré d'une capsule et possède un parenchyme divisé en deux parties, le **cortex** et la **médullaire**.

La **capsule** est constituée d'un tissu conjonctif dense irrégulier entouré par du tissu adipeux. Sur la face convexe du ganglion, la capsule est perforée par de nombreux **vaisseaux lymphatiques afférents**. Ces derniers possèdent des **valves** empêchant le reflux de la lymphe qui pénètre dans le ganglion.

Le **cortex** est formé de deux zones : le **cortex externe** et le **cortex interne**. Le cortex externe contient des **follicules lymphoïdes riches en cellules B** et des **sinus lymphatiques**. La partie profonde du cortex héberge des **cellules T auxiliaires CD4+** et possède des **veinules à endothélium haut**.

Un **follicule lymphoïde** (Figure 10-13) est constitué d'un **centre germinatif** contenant essentiellement des cellules B en prolifération ou **lymphoblastes**, des **cellules folliculaires dendritiques** (**FDCs**), des **macrophages** et des **cellules réticulaires** de soutien produisant des fibres de réticuline ou collagène de type III.

Les centres germinatifs se développent en réponse à une stimulation antigénique. Un **follicule lymphoïde primaire** est dépourvu de centre germinatif. Un **follicule lymphoïde secondaire** possède un centre germinatif.

Les **FDCs** sont des cellules ramifiées (d'où leur appellation « **dendritiques** ») formant un réseau à l'intérieur du follicule lymphoïde. Nous avons déjà précisé que les FDCs ne dérivent pas d'un précurseur cellulaire médullaire. La plupart des cellules dendritiques non folliculaires dérivent d'un progéniteur présent dans la moelle osseuse. Les FDCs s'observent en périphérie des centres germinatifs, au contact des cellules B matures. Les FDCs captent à leur surface les antigènes liés aux immunoglobulines ou aux protéines du complément pour les présenter aux cellules B. **L'interaction entre les cellules B matures et les FDCs** (exposant un antigène sur lequel vient se fixer une **immunoglobuline de surface de haute affinité**) **préserve la cellule B de l'apoptose. Seules les cellules B exprimant des immunoglobulines de surface de faible affinité sont destinées à l'apoptose.**

Les **macrophages** phagocytent les cellules B apoptotiques détruites à cause de leur contenu en immunoglobulines de surface de faible affinité.

Les **sinus lymphatiques** sont des espaces bordés par des cellules endothéliales situés sous la capsule (**sinus sous-capsulaire**) et le long des travées de tissu conjonctif naissant de la capsule et pénétrant dans le cortex (**sinus paratrabéculaires**). La lymphe pénétrant dans le sinus paratrabéculaire, par l'intermédiaire du sinus sous-capsulaire, s'écoule dans le sinus médullaire et quitte le ganglion par un unique vaisseau lymphatique efférent. La lymphe du sinus sous-capsulaire peut court-circuiter les sinus paratrabéculaires et médullaires et gagner directement le vaisseau lymphatique efférent.

Le **cortex interne** ou **profond** est une zone paracorticale dans laquelle on trouve principalement des cellules T auxiliaires CD4+ interagissant avec des cellules B pour induire leur prolifération et leur différenciation lorsqu'elles sont exposées à un antigène spécifique (réponse immunitaire adaptative).

Les **veinules à endothélium haut** (**VEHs**, voir Figure 10-12) sont les voies d'entrée de la plupart des cellules B et T dans le ganglion lymphatique (par le mécanisme du *homing* des lymphocytes). Les VEHs sont des veinules spécialisées présentes dans plusieurs types de tissu lymphatique comme les **plaques de Peyer** de l'intestin grêle et le **cortex thymique**.

La **médullaire** est entourée par le cortex, excepté au niveau du **hile** (voir Figure 10-12). Le hile représente la face concave du ganglion lymphatique au niveau de laquelle le **vaisseau lymphatique efférent** et une **veine** unique quittent le ganglion, tandis qu'une **artère** y pénètre.

La médullaire contient deux composants essentiels :

1. Les **sinusoïdes médullaires**, espaces bordés de cellules endothéliales, entourés de cellules réticulaires et de macrophages.

Figure 10-12

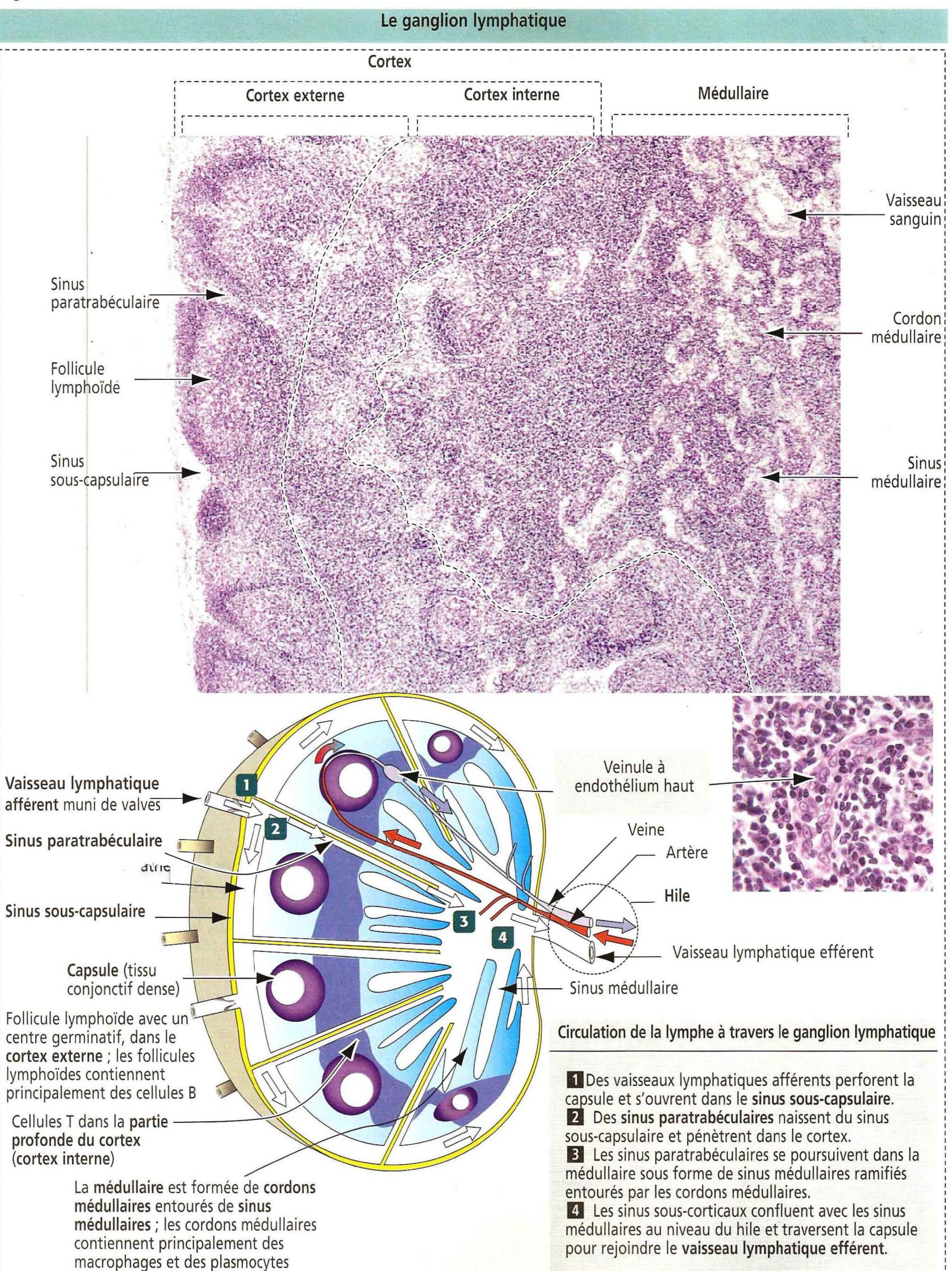

Le ganglion lymphatique
Cortex
Cortex externe
Cortex interne
Médullaire
Vaisseau sanguin
Sinus paratrabéculaire
Cordon médullaire
Follicule lymphoïde
Sinus sous-capsulaire
Sinus médullaire
Vaisseau lymphatique afférent muni de valves
Sinus paratrabéculaire
Sinus sous-capsulaire
Capsule (tissu conjonctif dense)
Follicule lymphoïde avec un centre germinatif, dans le cortex externe ; les follicules lymphoïdes contiennent principalement des cellules B
Cellules T dans la partie profonde du cortex (cortex interne)
La médullaire est formée de cordons médullaires entourés de sinus médullaires ; les cordons médullaires contiennent principalement des macrophages et des plasmocytes
Veinule à endothélium haut
Veine
Artère
Hile
Vaisseau lymphatique efférent
Sinus médullaire
1
2
3
4
Circulation de la lymphe à travers le ganglion lymphatique
1 Des vaisseaux lymphatiques afférents perforent la capsule et s'ouvrent dans le sinus sous-capsulaire.
2 Des sinus paratrabéculaires naissent du sinus sous-capsulaire et pénètrent dans le cortex.
3 Les sinus paratrabéculaires se poursuivent dans la médullaire sous forme de sinus médullaires ramifiés entourés par les cordons médullaires.
4 Les sinus sous-corticaux confluent avec les sinus médullaires au niveau du hile et traversent la capsule pour rejoindre le vaisseau lymphatique efférent.

Figure 10-13

Réponse immunitaire dans le ganglion lymphatique

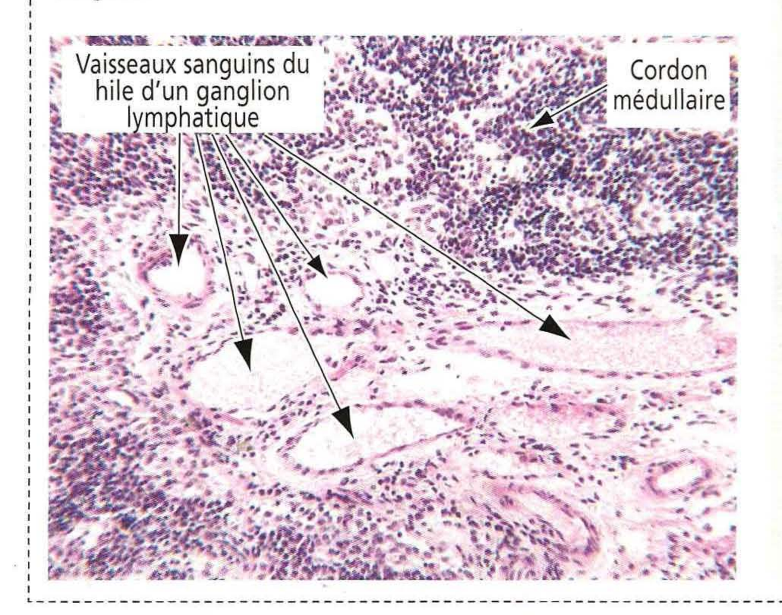
Plasmocyte
Zone du manteau
Vers le cordon médullaire
Cellule folliculaire dendritique (FDC)
Macrophage
Centre germinatif
Fibres réticulaires du tissu de soutien
Cortex interne
Cellules T auxiliaires CD4+
1 2 3 4

Capsule
Sinus paratrabéculaire
Sinus sous-capsulaire
Zone du manteau
Centre germinatif
Travée
Cortex interne

Fibres de réticuline
Follicule lymphoïde
Follicule lymphoïde

Plasmocyte dérivé du follicule lymphoïde
Cordon médullaire
Sinus médullaire

Un **vaisseau lymphatique efférent** collecte les immunoglobulines et les lymphocytes qui sont ensuite transportés vers la circulation sanguine



Structure et fonction du follicule ou nodule lymphoïde

1 Un follicule ou nodule lymphoïde est constitué d'un **centre germinatif** dans lequel les cellules B activées prolifèrent. La prolifération survient après que les cellules B ont été activées par des cellules T auxiliaires (présentation d'un antigène). Les cellules T auxiliaires sont présentes dans le cortex interne du ganglion lymphatique.

2 Lorsque les cellules B en prolifération arrivent à maturation, elles cessent de se diviser, migrent autour du centre germinatif et établissent des contacts avec les **cellules folliculaires dendritiques (FDCs)**. Les FDCs — qui ne dérivent pas de la moelle osseuse contrairement aux cellules dendritiques non folliculaires — expriment à leur surface des antigènes intacts, attirent les cellules B dans le follicule et expriment des récepteurs du complément (CR1, CR2 et CR3). Les cellules B matures non spécifiques de l'antigène s'accumulent dans la **zone du manteau**, formant une coiffe autour du follicule lymphoïde.

3 Les macrophages phagocytent les cellules B apoptotiques exprimant des immunoglobulines de surface (Ig) de **faible affinité**. Les cellules B munies d'Ig de **forte affinité** migrent dans les cordons médullaires et se différencient en **plasmocytes** à courte durée de vie qui sécrètent des IgM ou des IgG dans la lymphe quittant le ganglion lymphatique.

4 Les ganglions lymphatiques ont un tissu de soutien de **fibres de réticuline** (collagène de type III). Les colorations aux **sels d'argent** mettent en évidence la distribution des fibres de réticuline permettant l'examen de l'organisation du ganglion lymphatique, notamment dans les hémopathies lymphoïdes.

2. Des **cordons médullaires** contenant des cellules B, des macrophages et des **plasmocytes.** Les cellules B activées, comme les plasmocytes, migrent du cortex vers les sinus médullaires. Il s'agit là d'une localisation stratégique car les plasmocytes peuvent ainsi sécréter leurs immunoglobulines directement dans les sinus médullaires, sans quitter le ganglion.

Application clinique : distribution stratégique des cellules B et T dans le cortex

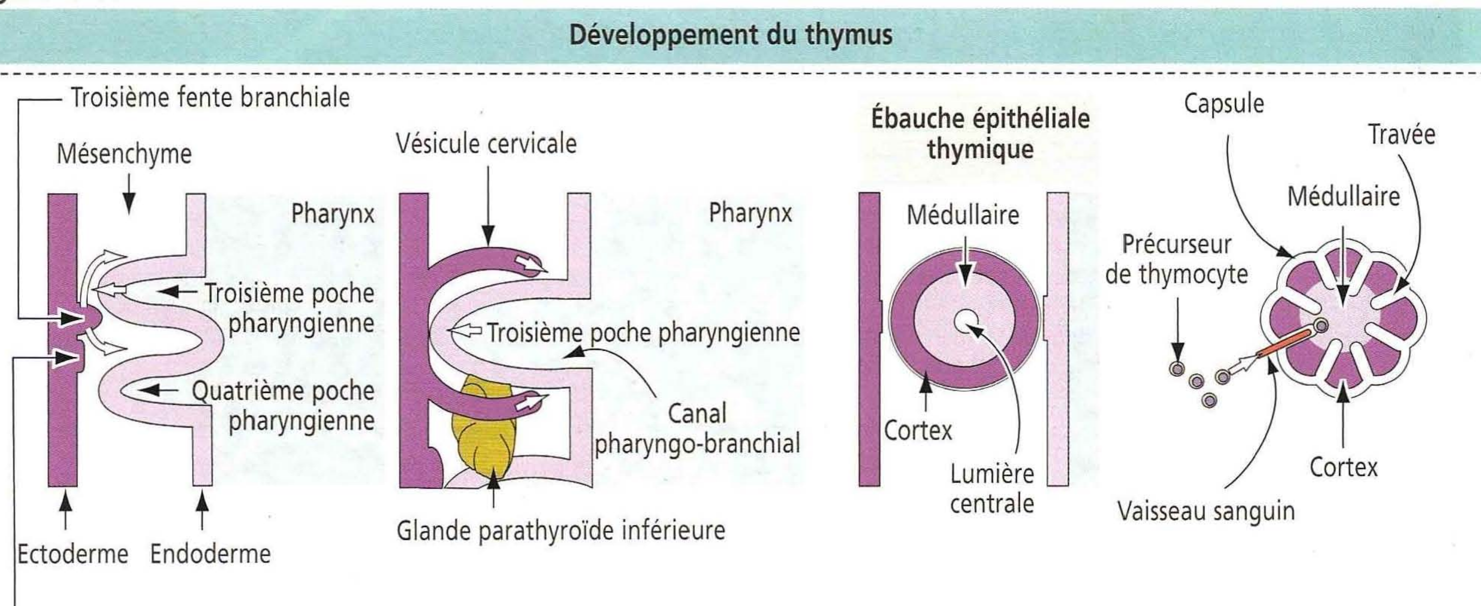
Les ganglions lymphatiques représentent un site de défense contre les micro-organismes apportés par la lymphe (bactéries, virus, parasites) pénétrant dans le ganglion par les vaisseaux lymphatiques afférents. Ce mécanisme de défense repose sur l'interaction étroite entre les cellules B du follicule lymphoïde et les cellules T auxiliaires CD4+ du cortex interne ou profond du ganglion, et il obéit aux principes de base de la réponse immunitaire illustrés à la Figure 10-6. La ségrégation des cellules B et T apparaît dictée par les cytokines responsables du recrutement et de la distribution anatomique de ces deux populations cellulaires dans le cortex du ganglion lymphatique.

Dans le Chapitre 12, Système cardiovasculaire, nous remarquons que le fluide interstitiel, représentant un filtrat de plasma, est transporté par des sacs « borgnes » correspondant à des capillaires lymphatiques. Ce fluide interstitiel — pénétrant dans les capillaires lymphatiques sous forme de **lymphe** — circule dans les vaisseaux lymphatiques les plus volumineux devenant les vaisseaux afférents des ganglions lymphatiques régionaux. Les ganglions lymphatiques sont reliés en série par les vaisseaux lymphatiques de telle sorte que **le vaisseau lymphatique efférent d'un ganglion lymphatique devient le vaisseau lymphatique afférent du ganglion voisin de la chaîne.**

Les antigènes solubles ou particulaires drainés par le fluide interstitiel, comme les cellules dendritiques transportant les antigènes au niveau de la peau (cellules de Langerhans ; voir Chapitre 11, Téguments), pénètrent dans les vaisseaux lymphatiques et sont transportés jusqu'aux ganglions lymphatiques. Les cellules dendritiques transportant les antigènes pénètrent dans le cortex interne riche en cellules T auxiliaires

Figure 10-14

Développement du thymus



1 Au niveau de la troisième fente branchiale, la **couche d'ectoderme** commence à croître vers l'intérieur. Au niveau de la troisième poche pharyngienne, la **couche d'endoderme** croît vers la troisième fente branchiale en expansion.

2 La **couche d'ectoderme** s'étend en dedans et entoure l'évagination de la couche d'endoderme.
La **couche d'ectoderme** forme une vésicule cervicale englobant l'évagination pharyngo-branchiale. La **glande parathyroïde inférieure** se différencie à partir de la troisième poche pharyngienne.

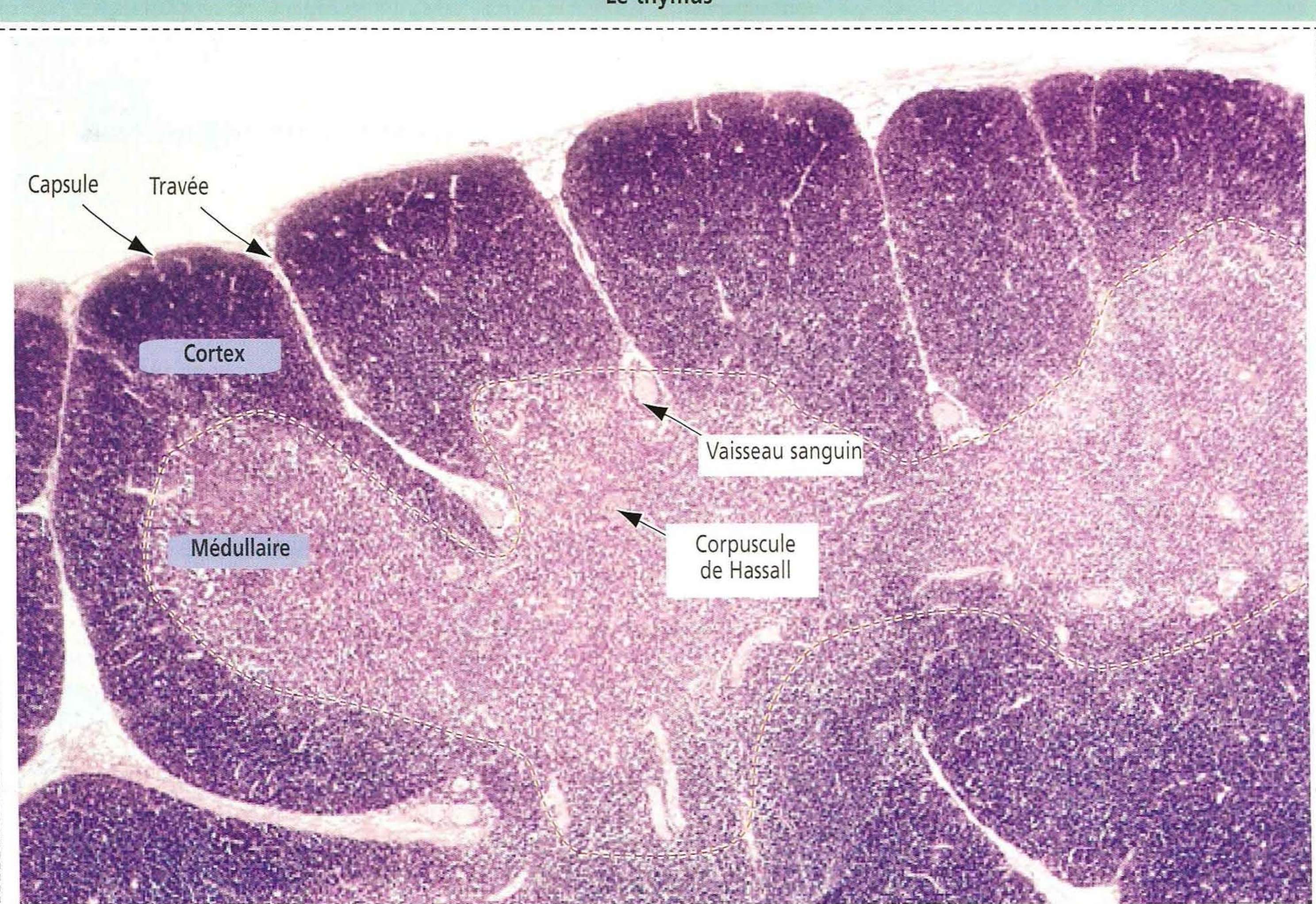
3 La vésicule cervicale englobe finalement le canal pharyngo-branchial laissant persister une lumière centrale à l'intérieur de la masse tissulaire entièrement composée de cellules épithéliales.

4 La lumière centrale est comprimée par l'expansion épithéliale. Une **capsule** se forme à partir du mésenchyme. Des travées dérivant de la capsule s'étendant dans la future région corticomédullaire thymique divisent le thymus en **lobules incomplets**.
Les précurseurs des thymocytes sont apportés par les vaisseaux sanguins après le développement de cette ébauche thymique.

Des mutations des facteurs de transcription **Hoxa3**, **Pax1**, **Pax9** et **Foxn1** provoquent des anomalies de l'organogenèse thymique. **Les mutants Hoxa3 ne possèdent ni thymus, ni glandes parathyroïdes.**

Figure 10-15

Le thymus



Organisation histologique du thymus

Le thymus est constitué de plusieurs lobules incomplets. Chaque lobule contient une **région corticale externe indépendante**, mais la **région médullaire centrale est commune aux lobules adjacents**. Des **travées**, correspondant à des extensions de la capsule dans la profondeur de la **région corticomédullaire**, constituent les limites de chaque lobule.

Le **cortex** est constitué de cellules de soutien et de cellules T (thymocytes) en développement, de macrophages et de cellules épithéliales corticales. Des molécules du **CMH de classes I et II** sont présentes à la surface des cellules épithéliales corticales. La coloration nucléaire bleue intense caractéristique du cortex sur les préparations histologiques reflète la prédominance de la population de cellules T par rapport à la médullaire moins basophile contenant une moindre quantité de thymocytes.

Les **corpuscules de Hassall** sont des composants spécifiques de la **médullaire. Il n'y en a pas dans le cortex.**

CD4+. Les antigènes solubles et particulaires sont détectés dans la lymphe qui s'infiltre dans le ganglion par les cellules dendritiques et les macrophages résidents.

Les macrophages phagocytent préférentiellement les antigènes particulaires et opsonisés. Les cellules B du follicule lymphoïde peuvent reconnaître les antigènes solubles. On retiendra que le ganglion lymphatique est programmé pour retenir les antigènes apportés par la lymphe qui peuvent être transformés par les cellules B, les cellules dendritiques ou les macrophages avant d'être reconnus par les cellules T auxiliaires. Comme nous le verrons plus loin, un mécanisme similaire de capture des antigènes se produit dans la pulpe blanche de la rate, les antigènes étant alors apportés par le sang et non la lymphe.

Lorsqu'une réaction immunitaire aiguë se développe en réponse à des bactéries drainées localement (par exemple dans les infections dentaires ou amygdaliennes), les ganglions lymphatiques locaux grossissent et deviennent douloureux du fait de la distension de leur capsule par la prolifération cellulaire et l'œdème. Cette situation est appelée **adénite** ou **lymphadénite aiguë**.

Thymus

Développement du thymus

Un bref rappel du développement du thymus facilitera la compréhension de la structure et de la fonction de cet organe lymphoïde. Par rapport aux ganglions lymphatiques et à

Figure 10-16

Le thymus

Travée
Revêtement de cellules épithéliales sous-capsulaire
Capsule
Veinule trabéculaire
Artériole trabéculaire
Macrophage dérivé d'un monocyte de la moelle osseuse
Cellule T double négative
CD4
CD8
TCR
Cellules T doubles positives
Cortex
CD4
CD8
Cellules T simples positives
Cellule épithéliale **corticale** (dérivant de l'**ectoderme**)
Jonction corticomédullaire
Médullaire
Des cellules dendritiques provenant de la moelle osseuse ne sont présentes que dans la médullaire
Corpuscule de Hassall
Cellule épithéliale médullaire (dérivant de l'**endoderme**)
Cellule épithéliale corticale
Capillaire
Capillaire en développement

Les corpuscules de Hassall ne sont présents que dans la médullaire du thymus et sont composés d'enroulements de cellules épithéliales tassées les unes contre les autres correspondant à des résidus **fortement kératinisés** de cellules épithéliales médullaires dégénérées.

Histologie du thymus

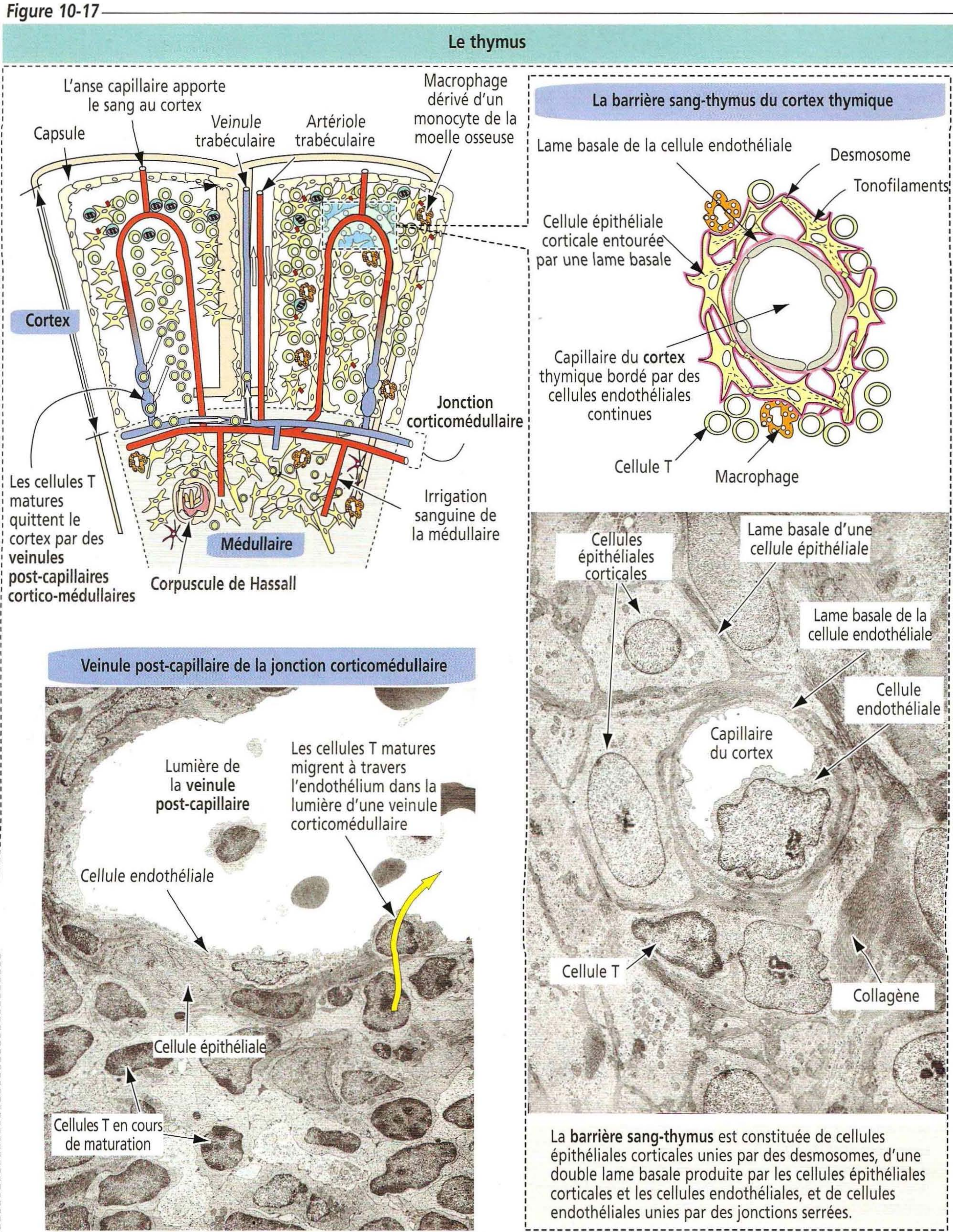
Le thymus fonctionnel est constitué de deux populations cellulaires : les **cellules de soutien** et les **thymocytes**. Les cellules de soutien incluent : (1) les **cellules épithéliales sous-capsulaires** bordant également les travées et les espaces périvasculaires ; (2) les **cellules épithéliales corticales** d'origine ectodermique ; (3) les **cellules épithéliales médullaires** d'origine endodermique qui donnent naissance aux **corpuscules de Hassall** ; (4) des **macrophages** présents à la fois dans le cortex et la médullaire, impliqués dans la destruction des thymocytes apoptotiques éliminés au cours de la sélection clonale ; (5) des **cellules dendritiques provenant de la moelle osseuse**, confinées dans la médullaire.

Les thymocytes incluent les différents stades de maturation des cellules T. Les thymocytes immatures — cellules T **doubles négatives** — pénètrent dans le cortex du thymus par les vaisseaux sanguins et prolifèrent dans la région sous-capsulaire. Les cellules T **doubles positives** gagnent le cortex externe où elles sont confrontées à des cellules épithéliales exprimant à leur surface des molécules du CMH de classes I et II pour la sélection clonale. Les cellules T **simples positives** migrent vers le cortex interne. La majorité des thymocytes (80 à 85 %) siègent dans le cortex. La médullaire ne contient que les 15 à 20 % restants. On trouve des **thymocytes apoptotiques** dans le cortex.

la rate, le thymus présente une différence significative car **son tissu de soutien est constitué de cellules épithéliales.** Le tissu de soutien des ganglions lymphatiques et de la rate contient des cellules réticulaires et des fibres de réticuline mais pas de cellules épithéliales.

Les cellules épithéliales thymiques ont une double origine (Figure 10-14) : les **cellules épithéliales corticales** dérivent de la **troisième fente branchiale ectodermique.**

Figure 10-17



La **barrière sang-thymus** est constituée de cellules épithéliales corticales unies par des desmosomes, d'une double lame basale produite par les cellules épithéliales corticales et les cellules endothéliales, et de cellules endothéliales unies par des jonctions serrées.

(2) Les **cellules épithéliales médullaires** dérivent de la **troisième poche pharyngienne endodermique.** Le **mésenchyme** de l'arc pharyngien donne naissance à la capsule, aux travées et aux vaisseaux du thymus.

Les couches ectodermique et endodermique forment l'**ébauche épithéliale thymique** qui attire des **précurseurs des thymocytes**, des **cellules dendritiques** et des **macrophages provenant de la moelle osseuse** nécessaires à un fonctionnement normal du thymus.

Le **syndrome de Di George** est une **maladie héréditaire immunodépressive** dans laquelle les cellules épithéliales corticales ne parviennent pas à se développer et où le thymus est rudimentaire. Lorsque les cellules épithéliales ne réussissent pas à organiser le thymus, les précurseurs cellulaires T dérivant de la moelle osseuse ne peuvent se différencier. Les cellules épithéliales corticales expriment à leur surface des molécules du CMH de classe I et II, indispensables à la sélection clonale des cellules T. Dans le syndrome de Di George, leur absence affecte la production de cellules T fonctionnelles. Le développement des cellules B n'est pas perturbé dans ce syndrome. La **souris *nude*** **(sans thymus)** — une lignée murine dépourvue de l'expression d'un facteur de transcription nécessaire à la différenciation de certaines cellules de l'épiderme impliquées dans le développement normal du thymus et des **follicules pileux** — est l'équivalent du syndrome de Di George. Ce syndrome et la souris nude démontrent le rôle du thymus dans l'immunité à médiation cellulaire et sa pathologie.

Au cours de la **vie fœtale**, le thymus contient des lymphocytes provenant du foie. Les progéniteurs cellulaires T formés dans la moelle osseuse au cours de l'hématopoïèse pénètrent dans le thymus sous forme de **thymocytes immatures** et subissent une maturation pour devenir des cellules T immunocompétentes (principalement **CD4+** ou **CD8+**) qui sont ensuite transportées par le sang dans les ganglions lymphatiques, la rate et les autres tissus lymphoïdes (voir Figure 10-16).

Chez l'homme, le thymus est complètement développé avant la naissance. La production de cellules T est importante jusqu'à la puberté. Après la puberté, le thymus commence à involuer et la production de cellules T décroît chez l'adulte. La lignée cellulaire T est bien établie et l'immunité est garantie sans que la production de nouvelles cellules T ne soit nécessaire.

Structure du thymus

Le thymus est constitué de **deux lobes** subdivisés en **lobules incomplets**, comportant chacun un **cortex externe** et une **médullaire centrale** (Figure 10-15). Une **capsule** de tissu conjonctif comportant de petites artérioles entoure les lobules. La capsule envoie des **septa** ou **travées** vers l'intérieur de l'organe. Des vaisseaux sanguins (**artérioles** et **veinules trabéculaires**) cheminent dans les travées et progressent jusqu'au tissu de soutien du thymus.

Le cortex contient des **cellules épithéliales** (d'origine **ectodermique**) pourvues de granules sécrétoires contenant des facteurs thymiques. Les cellules épithéliales, unies entre elles par des **desmosomes**, entourent des capillaires. On trouve une **double lame basale** dans l'espace situé entre les cellules épithéliales et les capillaires. L'une des lames basales est produite par les cellules épithéliales. L'autre lame basale provient des cellules endothéliales. On peut également trouver des macrophages à proximité (Figure 10-17).

Les cellules épithéliales corticales, les lames basales et les cellules endothéliales forment la **barrière fonctionnelle sang-thymus** (voir Figure 10-17). Les macrophages voisins des capillaires permettent d'éviter que les antigènes s'échappant du sang vers le thymus ne réagissent avec les cellules T en développement dans le cortex, prévenant ainsi le risque d'une réaction auto-immune.

La plus grande partie du développement cellulaire T se déroule dans le cortex. Dans la région externe du cortex proche de la capsule, les thymocytes doubles négatifs prolifèrent et commencent le processus de réarrangement génique aboutissant à l'expression du pré-TCR ainsi que des co-récepteurs CD4 et CD8 (Figure 10-16).

Dans la profondeur du cortex, les thymocytes en cours de maturation sont doubles positifs (CD4+ et CD8+) et deviennent réceptifs aux complexes peptide-CMH. Le processus de **sélection positive** des cellules T peut alors commencer en présence des cellules épithéliales corticales exprimant à la fois à leur surface les molécules de classe I et de classe II (voir Figure 10-16). Comme vous vous en souvenez, les molécules du CMH de classe II sont nécessaires au développement des cellules T CD4+ ; les molécules du CMH de classe I sont nécessaires au développement des cellules T CD8+.

Comme nous l'avons vu, les cellules T qui reconnaissent les molécules du CMH du soi mais pas les antigènes du soi sont autorisées à poursuivre leur maturation par sélection positive. Les cellules T incapables de reconnaître les molécules du CMH ne sont pas sélectionnées et sont éliminées par **mort cellulaire programmée**, ou **apoptose** (voir Chapitre 3, Signalisation cellulaire).

Les cellules T qui reconnaissent à la fois les molécules du CMH du soi et les antigènes du soi (cellules réactives au soi) sont éliminées par **sélection négative**, une tâche effectuée par les cellules dendritiques et les macrophages au niveau de la jonction corticomédullaire. Environ 95 % des thymocytes meurent à l'intérieur du cortex thymique avant toute maturation. Les thymocytes fonctionnels ayant survécu au processus de sélection peuvent sortir vers la circulation périphérique à travers les veinules post-capillaires (Figure 10-17).

La **médullaire** d'un lobule est en continuité avec celle du lobule adjacent. La médullaire contient **quelques cellules T complètement matures** (simples positives) ayant migré du cortex. Les cellules T matures pénètrent dans les veinules post-capillaires de la jonction corticomédullaire pour sortir du thymus et gagner les organes lymphoïdes périphériques. Des **cellules épithéliales** d'**origine endodermique** peuplent la médullaire, beaucoup d'entre elles formant les **corpuscules de Hassall**. Les corpuscules de Hassall sont des zones où les cellules épithéliales vieillies s'accumulent et forment des couches en pelures d'oignon de cellules dégénérées (voir Figure 10-16).

Vous remarquerez qu'**il n'y a pas de barrière sang-thymus dans la médullaire** et que l'**on ne trouve des corpuscules de Hassall que dans la médullaire.**

Rate

La rate est l'organe lymphoïde secondaire le plus volumineux de l'organisme. Elle **ne comprend ni cortex, ni médullaire.**

Au lieu de cela, la rate possède deux constituants principaux dont les fonctions diffèrent (Figure 10-18) : la **pulpe rouge** et la **pulpe blanche.**

La pulpe rouge est un filtre du sang qui élimine de la circulation les globules rouges vieillis et altérés ainsi que les micro-organismes. C'est également un **lieu de stockage de globules rouges.** Les bactéries peuvent être reconnues par les macrophages de la pulpe rouge et éliminées directement ou après avoir été recouvertes de protéines du complément (produites par le foie) et d'immunoglobulines (produites dans la pulpe blanche). L'élimination des bactéries et des virus, recouverts de complément et d'immunoglobulines, par les macrophages est très rapide et prévient les infections du rein, des méninges et du poumon.

La **pulpe blanche est le composant immunitaire de la rate.** Les cellules qui la constituent sont analogues à celles du ganglion lymphatique, hormis le fait que les antigènes pénètrent dans la rate par l'intermédiaire du sang plutôt que de la lymphe.

Vascularisation de la rate

Un bref rappel sur la vascularisation de la rate, similaire à celle de nombreux organes dont l'irrigation sanguine est bien développée comme les reins et les poumons, permet de mieux appréhender la structure et la fonction de cet organe.

La rate est entourée d'une **capsule** constituée d'un tissu conjonctif dense, irrégulier, comportant des fibres élastiques et musculaires lisses (dont la proportion varie selon les espèces).

Les vaisseaux sanguins (**artères** et **veines trabéculaires**) et les nerfs, qui arrivent dans la pulpe rouge splénique ou en repartent, cheminent dans des **travées** émanant de la capsule (Figure 10-19).

L'**artère splénique** qui pénètre au niveau du hile donne naissance aux **artères trabéculaires** qui se répartissent dans la pulpe splénique le long des travées de tissu conjonctif. Lorsqu'une artère quitte la travée, elle s'entoure d'une gaine de cellules T formant un **manchon lymphoïde périartériolaire** (MLPA) et pénètre dans un nodule lymphoïde (**pulpe blanche**). Ce vaisseau sanguin est appelé **artère centrale** (ou **artériole folliculaire** du fait de l'organisation nodulaire ou folliculaire de la pulpe blanche).

L'**artère centrale** quitte la pulpe blanche et devient une **artère pénicillée.** Les artères pénicillées se terminent dans des **capillaires entourés d'une gaine de macrophages** (**capillaires à housses**).

Ces capillaires terminaux se drainent directement dans les **sinusoïdes spléniques** (**circulation fermée**) ou se terminent dans des vaisseaux dont l'extrémité s'ouvre dans la **pulpe rouge** (**circulation ouverte**). Les sinusoïdes spléniques se drainent, par l'intermédiaire des veines pulpaires, dans les veines trabéculaires puis la veine splénique.

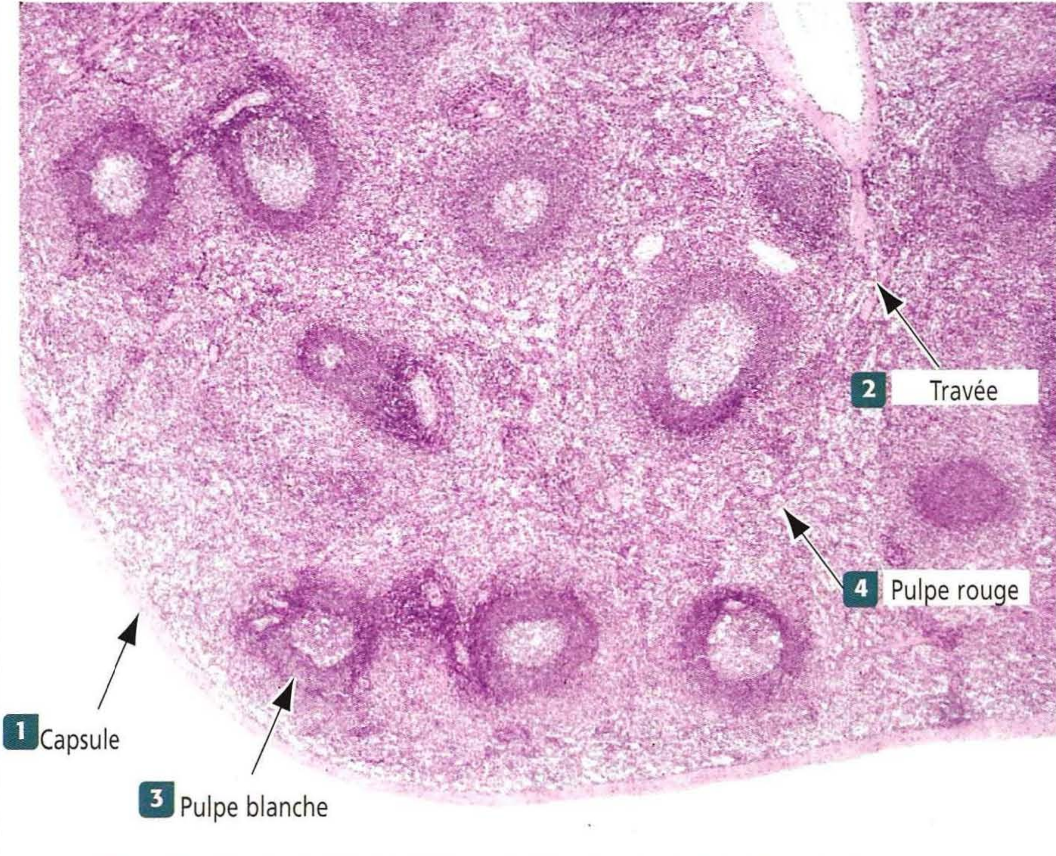
Pulpe blanche

Ce composant splénique est un équivalent du tissu lymphoïde nodulaire des ganglions lymphatiques, hormis le fait qu'il contient une **artère centrale** (également appelée **artériole** centrale).

La pulpe blanche inclue (voir Figure 10-19) : (1) l'**artère ou artériole centrale**, entourée d'une gaine de cellules T (MLPA) et (2) les **nodules lymphoïdes** constitués de cellules B.

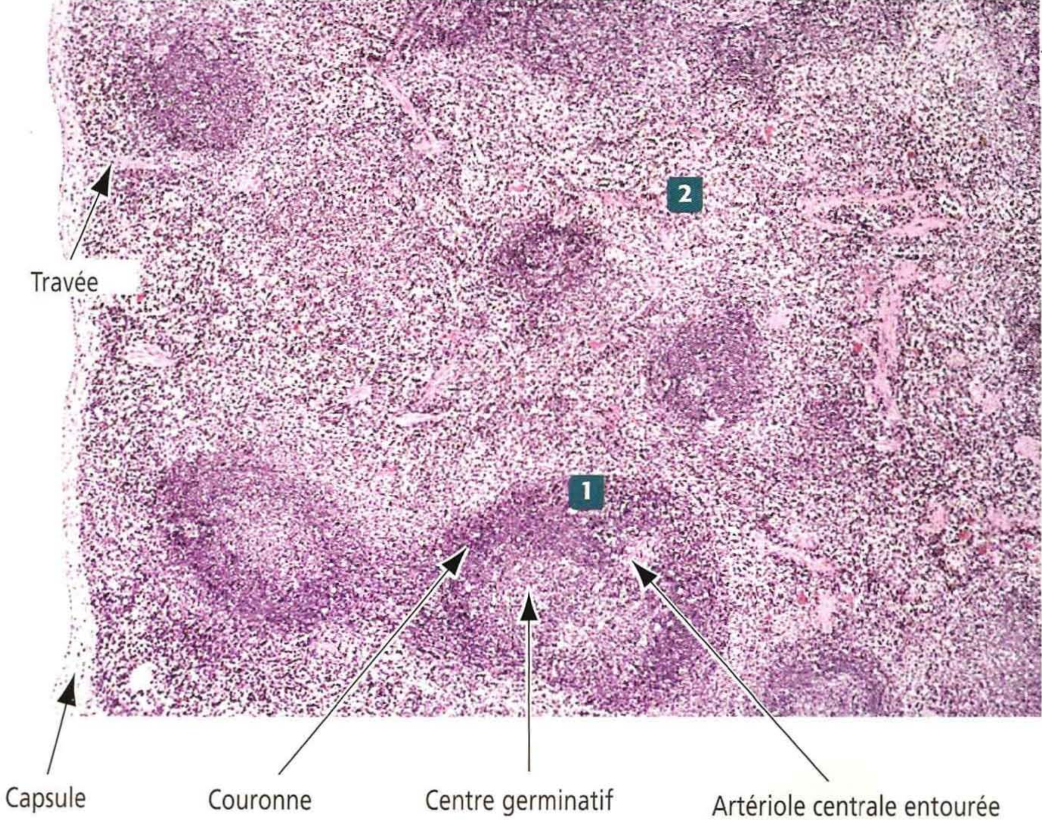
Figure 10-18

La rate



Organisation générale de la rate

1 La rate est entourée d'une **capsule** contenant du collagène, des fibres élastiques et des fibres musculaires lisses.
2 Des travées ramifiées naissent de la capsule et s'infiltrent dans le parenchyme splénique. Dans une travée cheminent une artère et une veine trabéculaires. La rate ne possède ni cortex, ni médullaire, ni vaisseaux lymphatiques afférents. Le **tissu de soutien** de la rate est composé de **fibres de réticuline** constituant l'armature des deux composants essentiels de l'organe :
3 La **pulpe blanche**, constituée de nodules spléniques de cellules B et T, de cellules présentant l'antigène et de plasmocytes.
4 La **pulpe rouge**, constituée de **sinusoïdes spléniques** remplis de sang et de plaques de tissus lymphoïdes, les **cordons spléniques**.



La pulpe blanche et la pulpe rouge

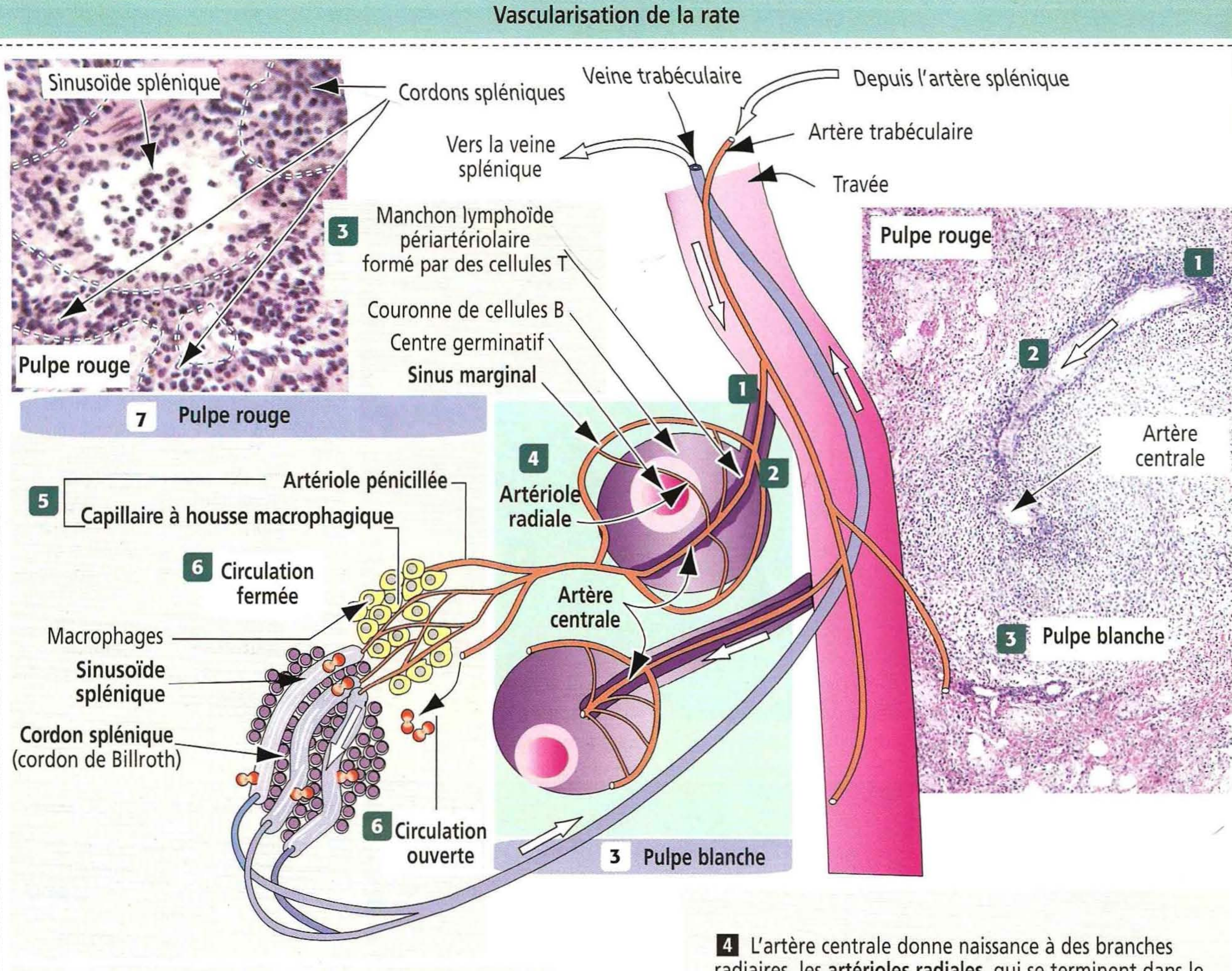
1 La **pulpe blanche** est formée de quatre composants : (1) l'**artériole centrale** ; (2) le **MLPA** ; (3) une **couronne** de cellules B et de cellules présentant l'antigène ; (4) un **centre germinatif**.
2 La **pulpe rouge** entoure les nodules spléniques (pulpe blanche). La pulpe blanche et la pulpe rouge interagissent au niveau de la **zone marginale** où la plupart des branches de l'artériole centrale se terminent dans un **sinus vasculaire.**

La pulpe rouge est dotée d'une irrigation sanguine très développée. Les antigènes pénètrent dans la rate à partir du sang contrairement à ce que l'on observe dans le ganglion lymphatique où les antigènes pénètrent par l'intermédiaire de vaisseaux lymphatiques afférents. Bien que la pulpe blanche reproduise l'aspect des nodules lymphoïdes du cortex ganglionnaire lymphatique, l'artériole centrale en est une spécificité.

La pulpe blanche contient également des cellules présentant l'antigène et des macrophages.

Entre la pulpe rouge et la pulpe blanche, on trouve la **zone du sinus marginal** qui reçoit des **artères radiales** provenant de l'artère ou artériole centrale (voir Figures 10-19 et 10-20). Cette zone du sinus marginal se draine dans de **petits sinusoïdes** situés dans la portion externe de la zone marginale. À ce niveau, le sang est en contact avec le paren-

Figure 10-19



1 L'**artère trabéculaire** pénètre dans la rate à travers une travée de tissu conjonctif (expansion de la capsule splénique).

2 Lorsque l'artère trabéculaire quitte la travée, elle se retrouve entourée par des cellules T de la pulpe blanche formant le **manchon lymphoïde périartériolaire** (MLPA). L'artère trabéculaire devient alors l'**artère** ou **artériole centrale** de la pulpe blanche.

3 La **pulpe blanche** est constituée de quatre composants : (1) l'**artériole centrale** ; (2) le **MLPA** ; (3) une **couronne** de cellules B et de cellules présentant l'antigène ; (4) un **centre germinatif**.

Vous remarquerez que la pulpe blanche possède les caractères structuraux d'un composant immunitaire (cellules B et T et cellules présentant l'antigène).

4 L'artère centrale donne naissance à des branches radiaires, les **artérioles radiales**, qui se terminent dans le **sinus marginal** entourant la pulpe blanche.

5 Le sang du sinus marginal et de l'artériole centrale est transporté dans les **artérioles pénicillées** qui se terminent dans un réseau de capillaires entourés de macrophages. Ces capillaires en réseau sont appelés **capillaires à housse macrophagique**.

6 Les capillaires à housse se drainent dans les **sinusoïdes spléniques** (**circulation fermée**) ou dans le tissu de soutien de la pulpe rouge (**circulation ouverte**).

7 La **pulpe rouge** est formée par (1) l'**artériole pénicillée** ; (2) les **capillaires à housse macrophagique** ; (3) les **sinusoïdes spléniques** ; (4) les **cellules réticulaires** formant le **tissu de soutien** des **cordons spléniques** (encore appelés **cordons de Billroth**) ; (5) **tous les types cellulaires du sang circulant**.

Figure 10-20

La pulpe blanche

La pulpe blanche possède une structure de type folliculaire lymphoïde

La pulpe blanche fonctionne essentiellement comme un follicule lymphoïde produisant des clones de cellules B en présence de cellules T issues des MLPA. Ce rôle est particulièrement important lorsqu'il existe une **bactériémie** (présence de bactéries viables dans la circulation sanguine) car les macrophages peuvent capter les bactéries et présenter leurs antigènes aux lymphocytes spléniques pour stimuler une réponse immunitaire spécifique.

1 Les antigènes pénètrent dans la rate à partir du sang (plutôt que de la lymphe comme dans les ganglions lymphatiques) et gagnent la pulpe blanche à travers l'artère trabéculaire qui se poursuit par l'artère centrale et le sinus marginal. L'artère centrale et le sinus marginal sont reliés entre eux par des artérioles radiales.

2 Les **cellules présentant l'antigène** de la région de la couronne détectent les antigènes transportés par le sang qui sont examinés par les **cellules T dérivées des MLPA**. Les cellules T interagissent avec les **cellules B**, ce qui provoque la prolifération des cellules B et leur différenciation en **plasmocytes**.

3 Les plasmocytes libèrent des immunoglobulines dans la circulation sanguine.

chyme splénique qui contient des macrophages et des cellules présentant l'antigène, et les cellules B et T pénètrent dans la rate avant de se répartir dans leur siège splénique spécifique.

Pulpe rouge

La pulpe rouge contient un réseau anastomosé de **sinusoïdes spléniques** bordés par des cellules endothéliales allongées. Des **cordons spléniques**, encore appelés **cordons de Billroth**, séparent les sinusoïdes spléniques les uns des autres (voir Figures 10-19 et 10-21).

Les **cordons spléniques** contiennent des **plasmocytes**, des **macrophages** et des **cellules sanguines**, l'ensemble étant maintenu par un tissu de soutien de **cellules** et de **fibres réticulaires**. Les expansions cytoplasmiques des macrophages sont proches des sinusoïdes et peuvent se projeter dans leur lumière à travers les espaces situés entre les cellules endothéliales, pour prélever le matériel particulaire.

Figure 10-21

Pulpe rouge

Capillaire à housse macrophagique

Capillaires à housse macrophagique

Artère pénicillée

Cordon de Billroth (cordon splénique)

Capillaire à housse macrophagique

Sinusoïde splénique

Les branches de chaque **artère pénicillée** donnent naissance à des capillaires entourés de macrophages et de cellules réticulaires. De nombreux macrophages contiennent des globules rouges phagocytés. Les macrophages *dérivent de monocytes pénétrant dans la gaine* du capillaire à partir du sang et se différenciant en macrophages. **La principale fonction de la gaine macrophagique est d'éliminer du sang les cellules vieillies et les particules.**

Cordon splénique

Cordon splénique

Sinusoïdes spléniques

Sinusoïde splénique

Plasmocyte

Macrophages

Lame basale

Fibre réticulaire

Espace étroit entre les cellules endothéliales

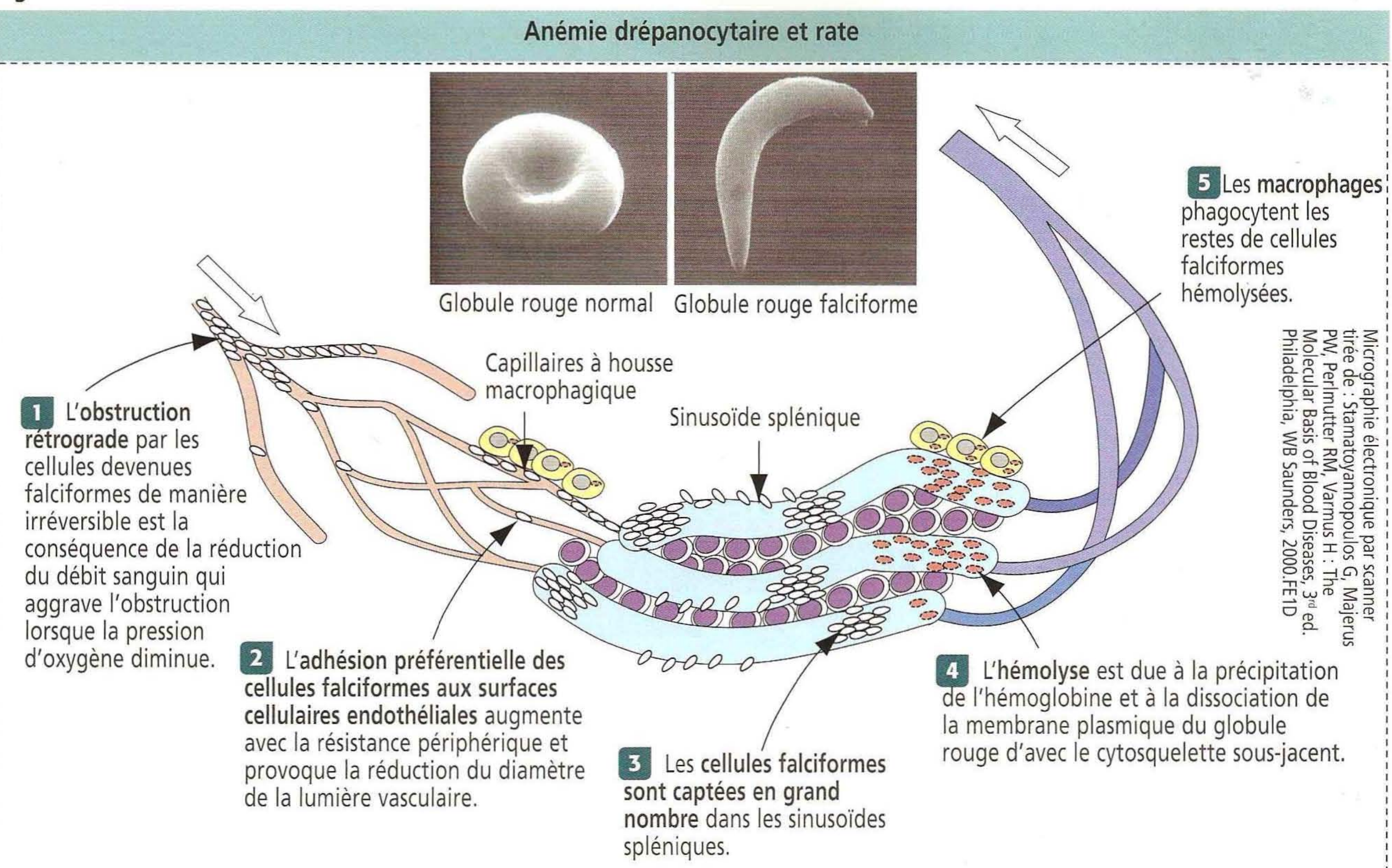
Cellule endothéliale en forme de baguette

Les **sinusoïdes spléniques** de la pulpe rouge sont constitués de **cellules endothéliales en baguettes** disposées le long du grand axe de l'espace vasculaire. Les cellules endothéliales sont séparées latéralement par d'étroits espaces mais sont associées à leur extrémité pointue par des jonctions serrées. **Des bandes annulaires de matériel de lame basale et de fibres de réticuline forment un filet autour des sinusoïdes spléniques**. Cette disposition en filet permet le passage des globules rouges à travers la paroi du sinus. On trouve également des **plasmocytes**. Les **macrophages** entourant les sinusoïdes spléniques jouent un rôle dans la capture et la destruction des particules et des débris cellulaires présents dans la circulation sanguine. **La principale fonction du sinusoïde splénique est la filtration du sang. On peut remarquer que les cellules de Küpffer des sinusoïdes hépatiques jouent un rôle équivalent d'élimination des particules du sang.**

Les ***sinusoïdes spléniques*** *sont des espaces vasculaires discontinus bordés par des* **cellules endothéliales en forme de baguettes** orientées parallèlement au grand axe des sinusoïdes (voir Figure 10-20). Il existe des complexes jonctionnels au niveau des extrémités effilées des cellules endothéliales.

Chaque sinusoïde splénique est recouvert d'une lame basale discontinue disposée autour des cellules endothéliales comme une cage thoracique ou des cercles de tonneaux (voir Figure 10-20). Les cercles adjacents sont reliés transversalement par des bandes de

Figure 10-22



L'**anémie à hématies falciformes** (anémie drépanocytaire) est due à la substitution d'une hémoglobine normale (Hb A) par une hémoglobine S (Hb S) provoquée par une mutation ponctuelle (remplacement du triplet nucléotidique CTC codant pour l'acide glutamique au niveau de l'ARNm [GAG] par le triplet CAC [GUG] codant pour la valine) qui modifie les propriétés physico-chimiques de la chaîne β de la globine de la molécule d'hémoglobine. Chez les sujets homozygotes pour le gène muté, la totalité de l'hémoglobine est anormale, les globules rouges ont une forme de faux et une anémie hémolytique survient en présence ou non d'une diminution de la pression d'oxygène. Les sujets hétérozygotes possèdent un mélange d'HbA et d'Hb S, et la falciformation et l'anémie n'apparaissent que dans des conditions de pression d'oxygène réduite.

Les globules rouges devenus falciformes de façon irréversible sont captés à l'intérieur des **sinusoïdes spléniques** et détruits par les macrophages voisins. Une hémolyse peut également survenir dans les capillaires à housse macrophagique de la pulpe rouge.

matériel de lame basale. En outre, un réseau lâche de **fibres de réticuline** encercle également les sinusoïdes spléniques. De ce fait, les cellules sanguines ont librement accès aux sinusoïdes à travers les étroits espaces situés entre les cellules endothéliales et le réseau lâche de réticuline et de lame basale.

On observe deux types de circulation sanguine dans la pulpe rouge (voir Figure 10-19) : (1) une **circulation fermée** dans laquelle les vaisseaux artériels se connectent directement aux sinusoïdes spléniques ; et (2) une **circulation ouverte**, caractérisée par des vaisseaux sanguins s'ouvrant directement dans les espaces de pulpe rouge, le sang circulant librement dans ces espaces avant de s'infiltrer dans les espaces cellulaires interendothéliaux des sinusoïdes spléniques.

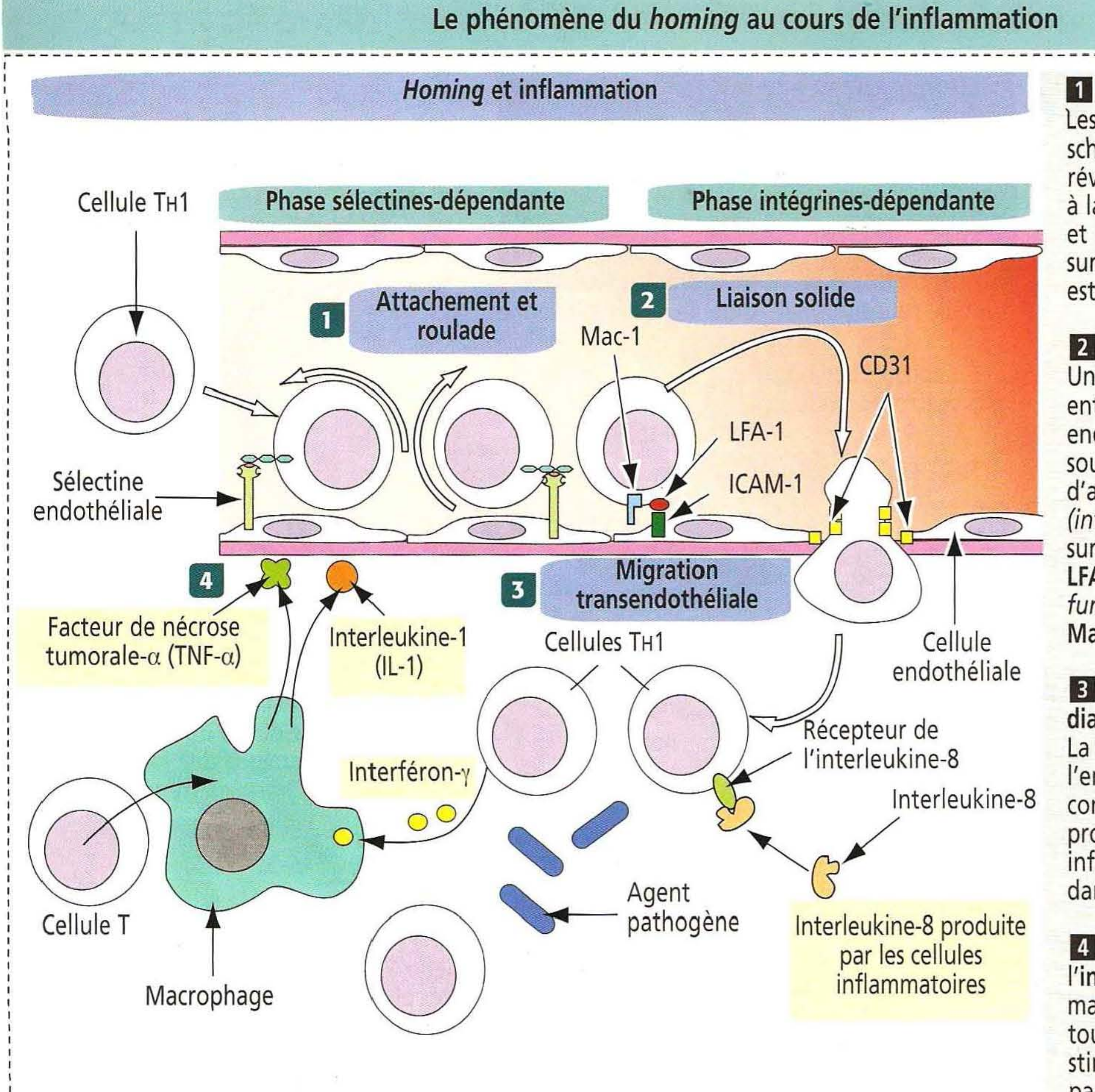
Application clinique : drépanocytose

Nous avons parlé brièvement de l'anémie drépanocytaire dans le chapitre 6, Sang et hématopoïèse, dans le contexte de la structure du globule rouge. Nous pouvons détailler à présent le sort des globules rouges devenus falciformes de manière irréversible lorsqu'ils voyagent à travers les étroits espaces de la pulpe rouge. Il faut également souligner le rôle des macrophages associés aux sinusoïdes spléniques dans la destruction des cellules falciformes.

Lorsque la pression d'oxygène diminue, se produit une adhésion préférentielle des cellules falciformes aux veinules post-capillaires suivie de la capture des cellules falciformes dans les sinusoïdes spléniques et de l'obstruction rétrograde du vaisseau (Figure 10-22).

Figure 10-23

Le phénomène du *homing* au cours de l'inflammation



1 Attachement et roulade
Les leucocytes (cellule TH1 sur ce schéma) établissent une liaison réversible entre les sélectines induites à la surface des cellules endothéliales et les ligands carbo-hydratés de la surface de la cellule T. Cette liaison est fragile et la cellule peut rouler.

2 Liaison solide
Une interaction forte se produit entre la cellule TH1 et la cellule endothéliale. Cette interaction est sous la dépendance des molécules d'adhésion cellulaire de type **ICAM-1** *(intercellular adhesion molecule)* de la surface endothéliale et des intégrines **LFA-1** (*lymphocyte function-associated antigen*) et **Mac-1** de la cellule T.

3 Migration transendothéliale ou diapédèse
La cellule TH1 migre à travers l'endothélium selon un gradient de concentration de l'**interleukine-8** produite par les cellules inflammatoires. Le **CD31** intervient dans le processus de diapédèse.

4 Les cellules TH1 sécrètent de l'**interféron-γ** pour activer les macrophages qui sécrètent à leur tour du **TNF-α** et de l'**IL-1** pour stimuler l'expression des **sélectines** par les cellules endothéliales.

Une augmentation de la destruction des cellules falciformes conduit à une anémie et à une augmentation de la formation de bilirubine à partir de l'hémoglobine libérée (hyperbilirubinémie chronique). L'**occlusion des sinus spléniques** par les cellules falciformes est associée à une **splénomégalie** (augmentation du volume de la rate), à la perte de la fonction d'élimination des bactéries par la rate en cas de bactériémie et à des **crises douloureuses** au niveau de la région atteinte. Des occlusions vasculaires analogues peuvent également se produire dans le rein, le foie, les os et la rétine.

L'**asplénie** (absence de développement de la rate) permet de mettre clairement en évidence le rôle de la rate en cas de bactériémie. Jusqu'à un certain point, les cellules de Küpffer des sinusoïdes hépatiques complètent le rôle de la pulpe blanche dans la détection et l'élimination des bactéries circulant dans le sang.

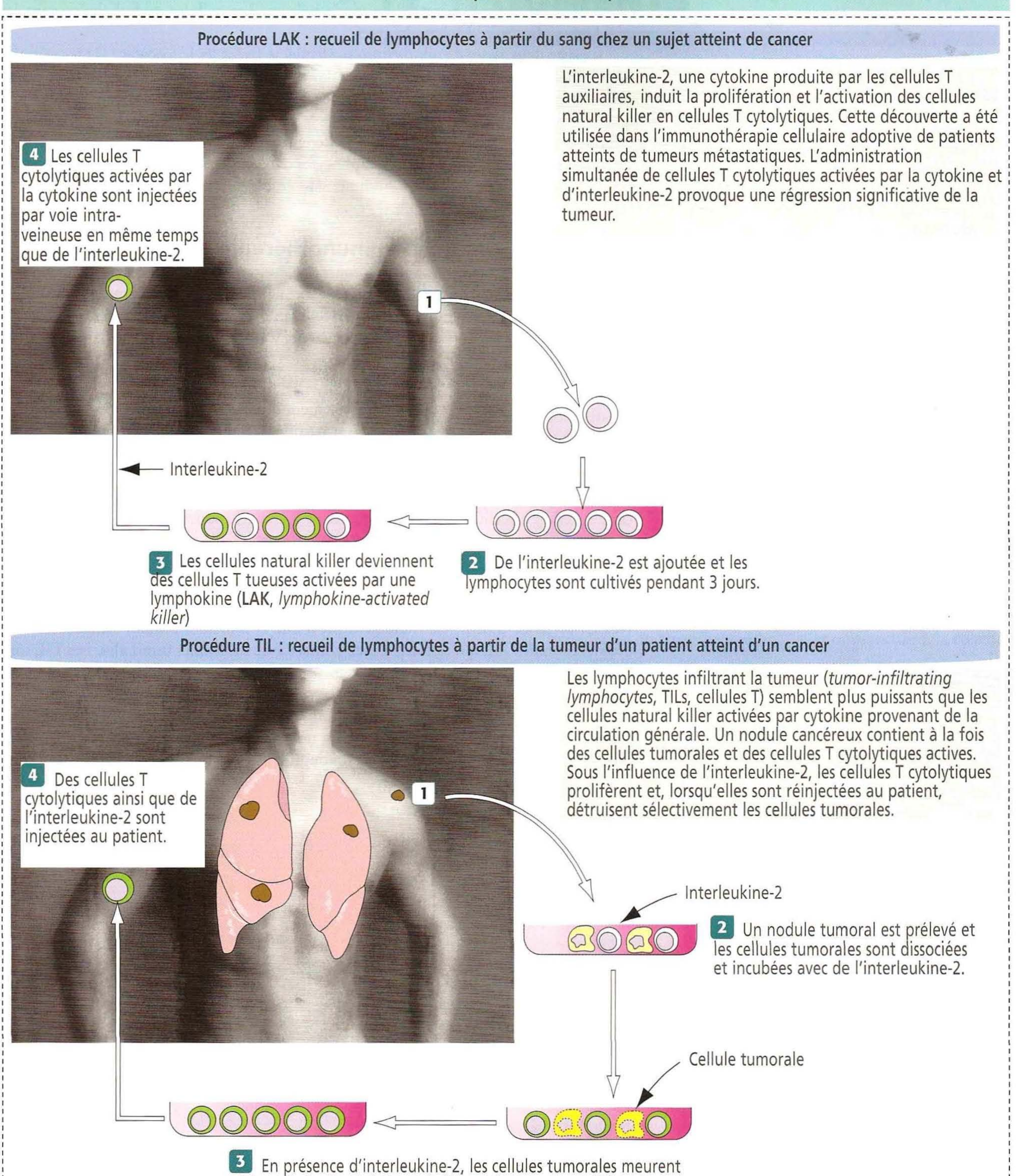
La rate peut être enlevée chirurgicalement (**splénectomie**) en cas de rupture traumatique, dans le traitement de maladies auto-immunes ou en cas de tumeur maligne splénique. Les adultes qui possèdent déjà des anticorps contre les micro-organismes sont moins sujets à la bactériémie. Les enfants qui n'ont pas développé d'anticorps sont plus vulnérables.

Application clinique : le phénomène du homing au cours de l'inflammation

Dans le chapitre 1, Épithélium, nous avons parlé du phénomène du homing pour mettre en évidence le rôle des molécules d'adhésion cellulaire dans la migration transendothéliale des leucocytes. Dans le chapitre 6, Sang et hématopoïèse, nous avons étendu le homing à la migration des neutrophiles vers le tissu conjonctif. Nous détaillons à présent l'importance du homing au cours de la mise en œuvre des réponses inflammatoires vis-à-vis des agents pathogènes.

La migration des leucocytes à travers l'organisme facilite la surveillance immunitaire tout en contrôlant les réponses immunitaires des tissus atteints par les antigènes.

Figure 10-24



Différents sous-types de leucocytes répondent à des types particuliers d'antigènes aux différents stades de la réaction inflammatoire.

La migration des leucocytes au cours de l'inflammation est régulée par une grande variété de **molécules d'adhésion** et de **récepteurs de cytokines chimiotactiques** et par l'expression de **ligands d'adhésion** au leucocyte de la surface cellulaire endothéliale

(Figure 10-23). Le **facteur de nécrose tumorale-α** et l'**IL-1**, produits par les cellules présentant l'antigène dans l'espace périvasculaire, stimulent la production de ligands d'adhésion cellulaire par les cellules endothéliales. **Les cellules endothéliales sont les régulateurs du trafic des lymphocytes.**

Il existe deux types d'endothélium sur lequel se fixent les leucocytes : (1) les **veinules à endothélium haut** (VEH) spécialisées des tissus lymphoïdes et (2) les **cellules endothéliales aplaties** des tissus normaux ou siège d'une inflammation aiguë.

La migration des leucocytes à travers les VEH est substantielle (environ un quart des lymphocytes du sang circulant). Les différentes VEH disséminées dans l'organisme recrutent différents sous-types de lymphocytes dans les tissus. La migration à travers les cellules endothéliales aplaties est minime, sauf en cas d'inflammation.

Application clinique : immunothérapie cellulaire adoptive

Des stratégies thérapeutiques sont en cours de développement pour amplifier la réponse immunitaire contre les cellules tumorales exprimant des antigènes tumoraux. L'une de ces stratégies, appelée **immunothérapie cellulaire adoptive**, consiste à transférer des cellules immunitaires activées ayant une activité anti-tumorale chez un patient porteur d'une tumeur.

Deux procédures ont été utilisées (Figure 10-24) :

1. La **procédure LAK** consiste en l'isolement de cellules tueuses activées par lymphokine (*lymphokine-activated killer*, LAK) à partir du sang d'un patient cancéreux et par leur traitement par une cytokine, l'**interleukine-2**, pour induire leur prolifération in vitro. Les cellules LAK activées sont injectées au patient en même temps que de l'IL-2. Un élément clef de cette procédure est le recueil de lymphocytes chez le même patient, car l'injection de cellules tueuses T provenant d'un autre patient est inefficace. La procédure LAK entraîne un bénéfice modeste par rapport à l'injection d'interleukine-2 seule.

2. La **procédure TIL** consiste en l'isolement des lymphocytes infiltrant la tumeur (*tumor-infiltrating lymphocytes*, TIL). Dans cette procédure, un nodule tumoral est enlevé et les cellules tumorales sont dissociées par des enzymes. Les cellules dissociées sont cultivées en présence d'IL-2. Ce traitement provoque la mort des cellules cancéreuses et la prolifération des TIL qui ont déjà été en contact avec les cellules tumorales. Les TIL sont ensuite réinjectés au patient par voie veineuse en même temps que de l'interleukine-2. Environ 34 % des patients atteints de mélanome à un stade avancé ayant reçu un traitement par TIL ont obtenu une régression tumorale partielle ou complète. L'une des difficultés de la procédure TIL est d'obtenir un nombre suffisant de TIL à partir de tous les prélèvements tumoraux pour le transfert adoptif.

11. TÉGUMENTS

Les téguments constituent l'organe le plus étendu du corps humain. Ils se répartissent en deux composants : (1) la **peau** et (2) les **annexes cutanées, dérivées de l'épiderme**, comme les ongles, les poils et certaines glandes (glandes sudoripares et sébacées, et glande mammaire).

L'aspect de la peau est d'une grande importance au cours d'un examen clinique. Par exemple, la coloration de la peau peut orienter vers une pathologie particulière : une coloration jaune correspond à un **ictère** ; une coloration bleu gris peut refléter une **cyanose**, en rapport avec un trouble des fonctions cardiaque ou respiratoire ; une pâleur est un signe d'**anémie** ; l'absence de pigmentation de la peau évoque un **albinisme**, un trait génétique caractérisé par un déficit enzymatique en tyrosinase impliquée dans la conversion d'un acide aminé, la tyrosine, en mélanine. De nombreuses maladies infectieuses et immunologiques provoquent des modifications cutanées caractéristiques permettant un diagnostic correct. De plus, la peau peut être atteinte par des maladies qui lui sont propres.

La peau exerce plusieurs **fonctions** : (1) **protection** (rôle mécanique) ; (2) **barrière imperméable** ; (3) **régulation de la température corporelle** (conservation et dissipation de la chaleur) ; (4) **défense non spécifique** (barrière contre les micro-organismes) ; (5) **excrétion de sels minéraux** ; (6) **synthèse de vitamine D** ; (7) **organe sensoriel** ; (8) **communication sexuelle**.

Types et organisation générale de la peau

La peau est constituée de trois couches solidement attachées entre elles (Figure 11-1) : (1) l'**épiderme**, externe — dérivé de l'ectoderme ; (2) le **derme**, plus profond — dérivé du mésoderme ; et (3) l'**hypoderme** ou **tissu sous-cutané** — correspondant à la couche superficielle du tissu adipeux profond.

On classe généralement la peau en deux types : (1) la **peau épaisse** et (2) la **peau fine**.

La peau épaisse (plus de 5 mm d'épaisseur) recouvre la paume des mains et la plante des pieds, et possède un épiderme et un derme épais. La peau fine (1 à 2 mm d'épaisseur) recouvre le reste du corps et possède un épiderme fin.

La surface de la peau est hérissée de **crêtes épidermiques** étroites séparées par des **sillons**. À l'extrémité des doigts, les crêtes forment des circonvolutions complexes. Leur impression produit les **empreintes digitales**, caractéristiques de chaque individu.

La position des crêtes épidermiques en surface est corrélée à une projection de l'épiderme à partir de sa face dermique appelée crête **épidermique primaire** (voir Figure 11-1). Une **invagination interpapillaire** divise la crête épidermique primaire en deux **crêtes épidermiques secondaires**. Une **papille dermique** s'étend entre les crêtes primaire et secondaires. Les papilles dermiques sont nombreuses et ramifiées. Dans la peau fine, les papilles sont basses et en quantité réduite.

Épiderme

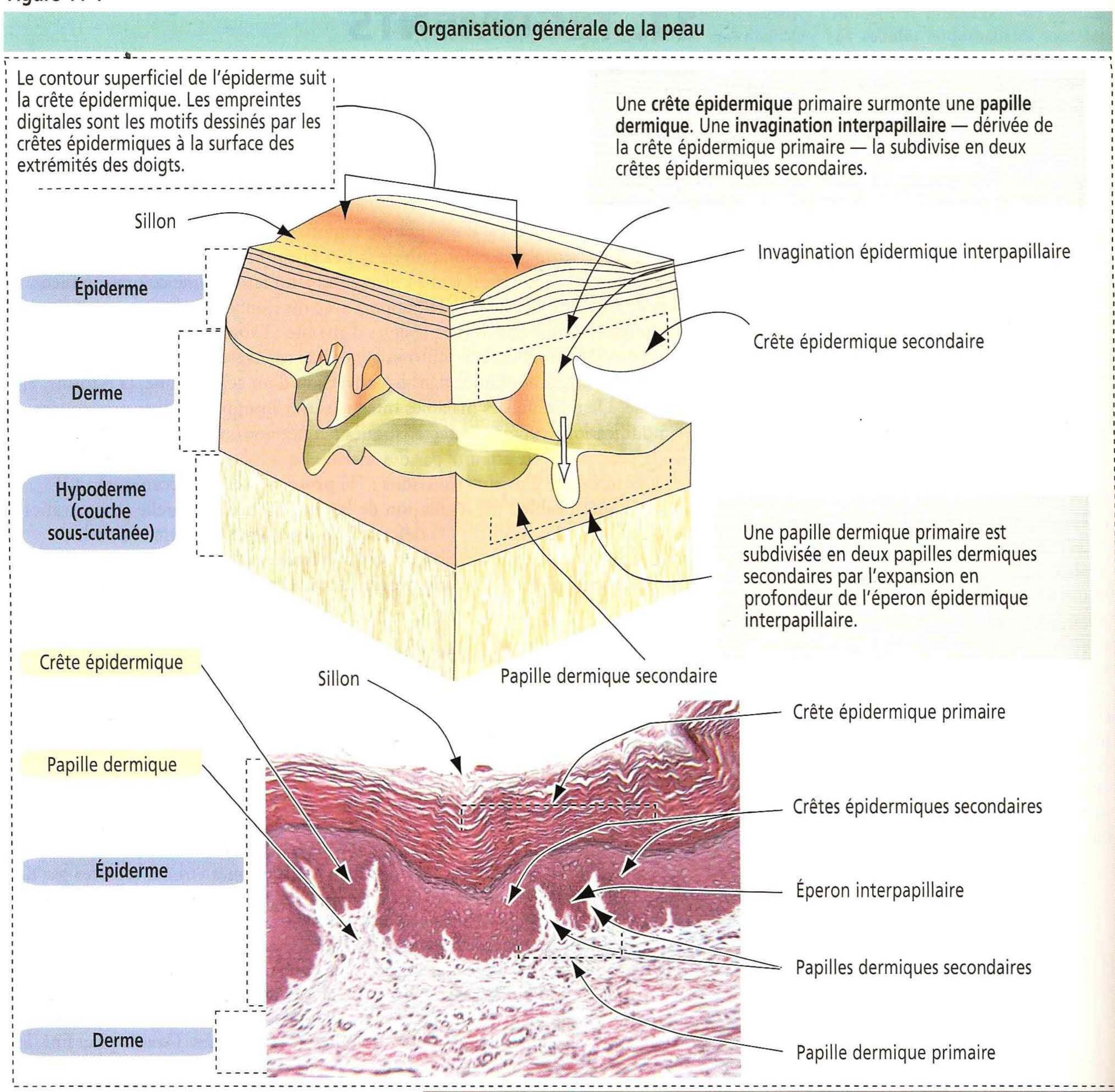
La **couche épithéliale pavimenteuse stratifiée** (n.d.t. : ou malpighienne) de l'épiderme est formée de quatre types cellulaires distincts (Figure 11-2) :

1. Le type cellulaire prédominant est le **kératinocyte**, ainsi appelé car la principale substance qu'il élabore est la **kératine**, une protéine de filament intermédiaire.
2. Les **mélanocytes** — cellules dérivées de la crête neurale responsables de la production de **mélanine** (Figure 11-3).
3. Les **cellules de Langerhans** — cellules dendritiques dérivées d'un précurseur médullaire, agissant comme des cellules captant les antigènes avant d'interagir avec les cellules T.
4. Les **cellules de Merkel** — cellules dérivées de la crête neurale impliquées dans la sensation du toucher.

Les **kératinocytes** sont disposés en **cinq couches** ou **stratums** : (1) le **stratum basale** (n.d.t. : ou couche basale) ; (2) le **stratum spinosum** (n.d.t. : ou couche des cellules épineuses) ; (3) le **stratum granulosum** (n.d.t. : ou couche granuleuse) ; (4) le **stratum lucidum** ; (5) le **stratum corneum** (n.d.t. : ou couche cornée).

Le stratum basale et le stratum spinosum forment ensemble le **stratum de Malpighi**.

Figure 11-1



Le **stratum basale** (ou **couche germinative**) est constitué d'une simple couche de kératinocytes cylindriques ou cubiques hauts reposant sur une membrane basale. Leur cytoplasme contient des filaments intermédiaires associés à des **desmosomes**. Les faisceaux de filaments intermédiaires, visibles en microscopie optique, sont appelés **tonofilaments**. Des **hémidesmosomes** et les filaments intermédiaires qui leur sont associés amarrent le domaine basal des cellules de la couche basale à la membrane basale.

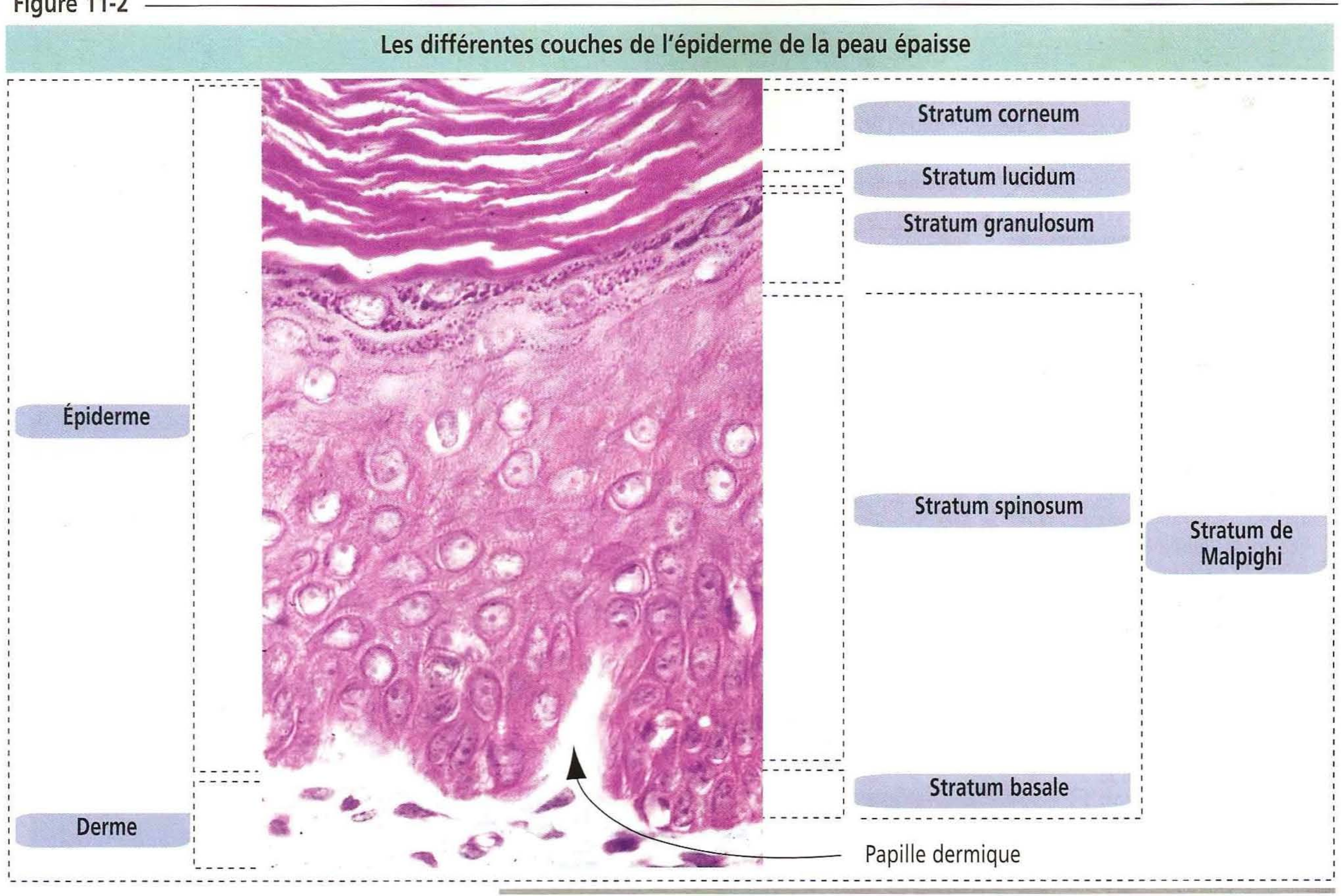
Les cellules du stratum basale se divisent par mitose. Tandis que certaines cellules en division alimentent la population des **cellules souches** du stratum basale, d'autres migrent dans le stratum spinosum pour initier un processus de différenciation aboutissant à la formation du stratum corneum.

Application clinique : cicatrisation et psoriasis

Lorsqu'une partie de l'épiderme est endommagée ou détruite, les cellules basales qui l'entourent migrent et se multiplient pour recouvrir la région mise à nu. Ce processus de réparation se produit sous l'influence de la membrane basale, de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif du derme et d'une grande variété d'hormones et de facteurs de

Figure 11-2

Les différentes couches de l'épiderme de la peau épaisse



croissance, incluant le **facteur de croissance épidermique** (EGF) et le **facteur de croissance des kératinocytes.**

Le **rétinol** (**vitamine** A) est un précurseur de l'acide rétinoïque, facteur agissant comme une hormone nécessaire à la différenciation des épithéliums incluant l'épiderme. Comme les hormones stéroïdes et thyroïdienne, l'acide rétinoïque se fixe sur des récepteurs nucléaires (**récepteurs de l'acide rétinoïque, RAR**). De plus, l'acide rétinoïque se lie à des **protéines cytosoliques** (*cytosolic retinoic acid proteins*, **CRAPs**) vraisemblablement impliquées dans la régulation de la concentration intracellulaire en acide rétinoïque. Le complexe acide rétinoïque-récepteur possède une affinité de liaison pour les **éléments de réponse à l'acide rétinoïque** (*retinoic acid-responsive elements*, **RAREs**) de l'ADN et induit l'expression de gènes au cours de la différenciation des kératinocytes. Un déficit en vitamine A se traduit par des altérations de la kératinisation de l'épiderme dues à une régulation négative des gènes impliqués dans l'expression des marqueurs de différenciation des kératinocytes.

Au cours du **psoriasis**, une dermatose fréquente (Figure 11-4), il existe une défaillance du contrôle de la prolifération des cellules basales. Le psoriasis se caractérise par une augmentation de la prolifération des cellules basales et par une kératinisation incomplète des cellules de la couche supérieure qui sont éliminées quelques jours seulement après avoir quitté le stratum basale (au lieu, normalement, de quelques semaines à quelques mois, selon la région de l'organisme).

Différenciation d'un kératinocyte

Les kératinocytes du **stratum spinosum** ont la forme d'un polygone aplati, avec un noyau ovalaire bien visible. Leur cytoplasme contient de petites granulations à cœur lamellaire, appelées **kératinosomes, corps d'Odland** ou **corps lamellaires**. Des faisceaux de filaments intermédiaires — les **tonofibrilles** — s'étendent dans les expansions cytoplasmiques en épines et s'attachent sur la **plaque dense** d'un desmosome.

Le **stratum granulosum** est constitué d'un assemblage de nombreuses couches de kératinocytes nucléés aplatis contenant des **granulations de kératohyaline** de forme irrégulière caractéristique non limitées par une membrane et associées aux tonofilaments. Les **corps lamellaires** qui apparaissent dans les kératinocytes du stratum spinosum,

Figure 11-3

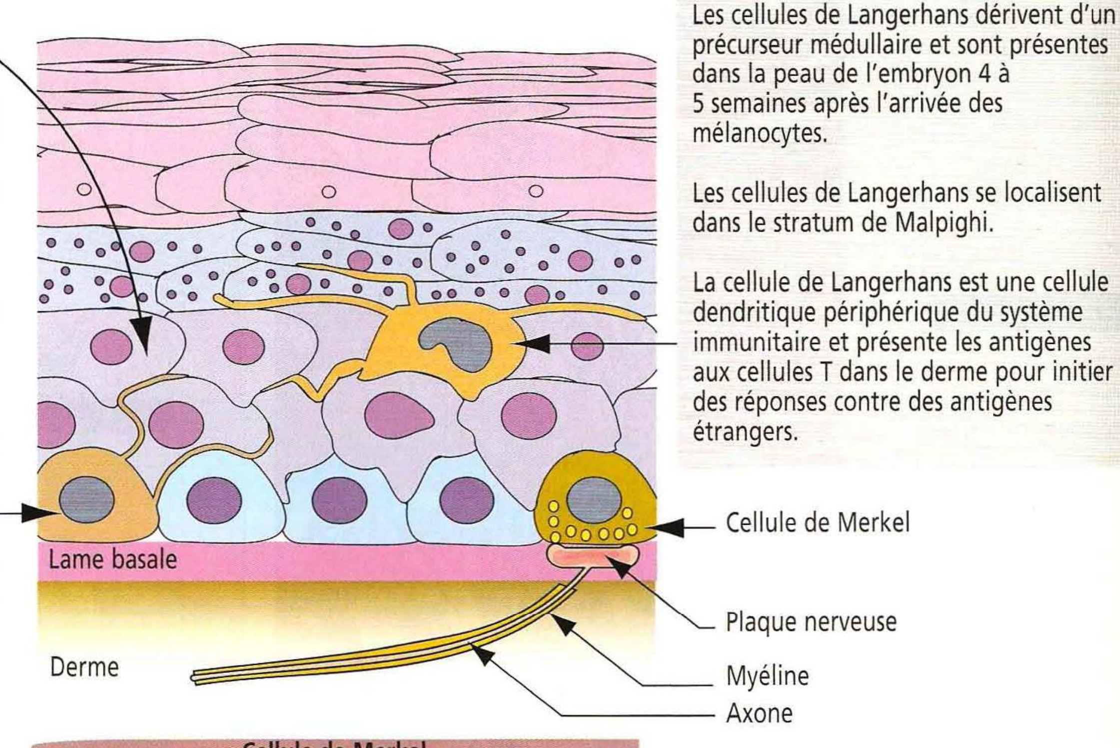
Cellules migrantes de l'épiderme

Mélanocyte

Les mélanocytes sont originaires de la crête neurale et apparaissent à la huitième semaine du développement embryonnaire.

Les mélanocytes sont les premières cellules arrivant dans l'épiderme.

Le corps cellulaire est situé dans le stratum basale. Les expansions cytoplasmiques d'un mélanocyte établissent un contact avec environ 36 kératinocytes, formant une **unité mélano-épidermique**.



Cellule de Langerhans

Les cellules de Langerhans dérivent d'un précurseur médullaire et sont présentes dans la peau de l'embryon 4 à 5 semaines après l'arrivée des mélanocytes.

Les cellules de Langerhans se localisent dans le stratum de Malpighi.

La cellule de Langerhans est une cellule dendritique périphérique du système immunitaire et présente les antigènes aux cellules T dans le derme pour initier des réponses contre des antigènes étrangers.

Cellule de Merkel

Les cellules de Merkel dérivent de la crête neurale.

Les cellules de Merkel apparaissent dans l'épiderme palmaire et plantaire entre la 8e et la 12e semaine de gestation.

Ce sont des mécanorécepteurs tactiles pouvant également exercer une fonction neuro-endocrine.

Les cellules de Merkel sont associées à la lame basale. Leur cytoplasme contient des **granulations**. Elles sont connectées à un axone myélinisé par l'intermédiaire d'une petite **plaque nerveuse**. Le court segment axonique qui pénètre dans la lame basale de l'épiderme est dépourvu de myéline.

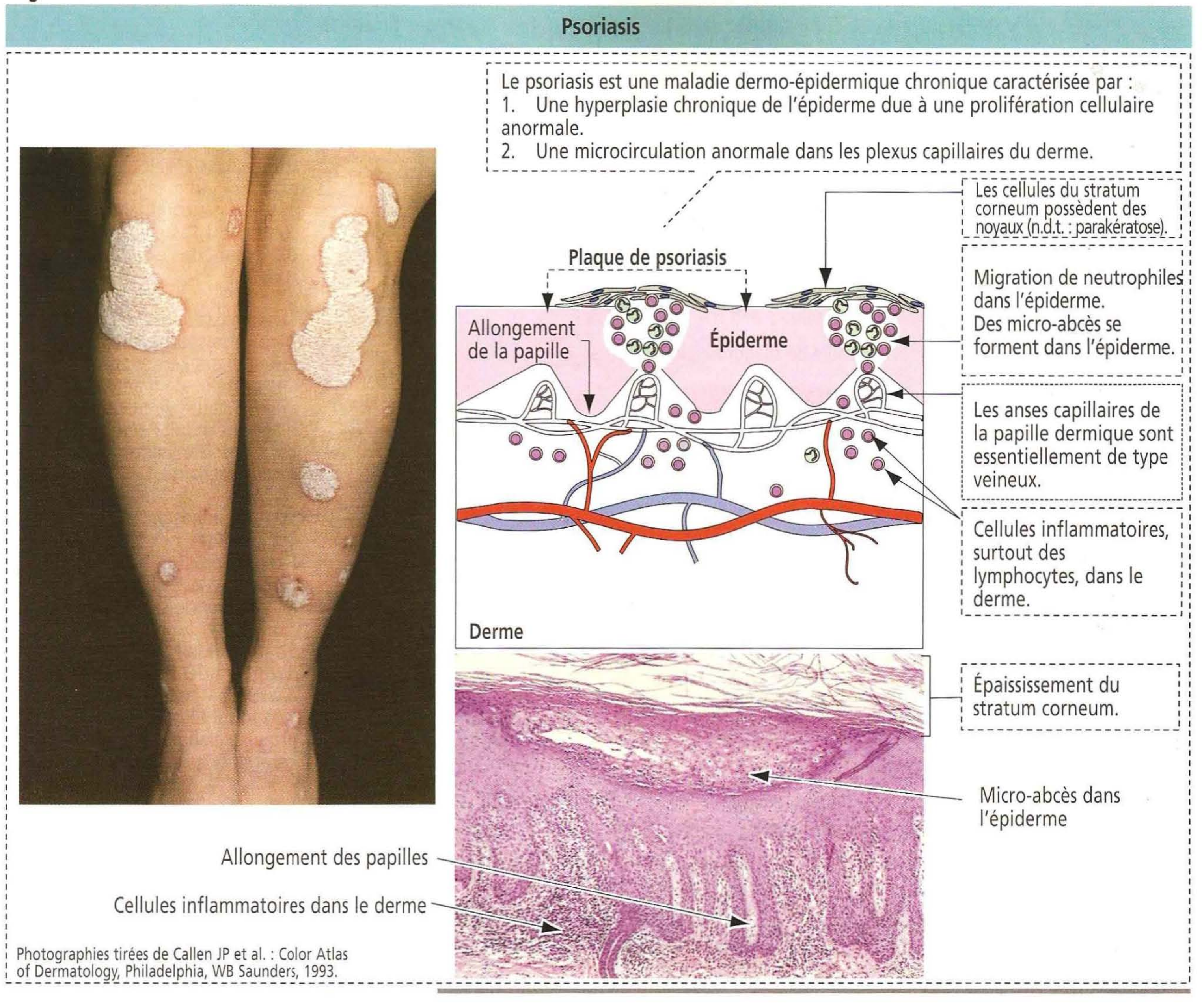
augmentent en nombre dans le stratum granulosum, et le produit lamellaire, le **glycolipide acylglucosidecéramide**, est libéré dans les espaces intercellulaires (Figure 11-5).

Dans l'espace intercellulaire, le matériel lamellaire forme une structure à plusieurs couches disposées en larges feuillets, revêtant la surface des kératinocytes de la couche supérieure, le stratum lucidum. Le glycolipide de revêtement constitue la barrière imperméable de l'épiderme.

Le **stratum lucidum** est reconnu par certains histologistes comme une couche intermédiaire située sur le stratum granulosum et sous le **stratum corneum**. Cependant, il n'existe pas de caractères cytologiques distincts évidents à ce niveau.

Le stratum lucidum et le stratum corneum sont tous les deux formés de plusieurs couches de kératinocytes dépourvus de noyau et dont le cytoplasme contient des agrégats de filaments intermédiaires de kératine réticulés par de la **filaggrine** (Figure 11-6) sous l'influence de **transglutaminases**. Le complexe kératine-filaggrine se dépose à l'intérieur de la membrane plasmique, formant une structure cornée appelée l'**enveloppe cornée**. Sur la face externe des cellules, les lipides libérés à partir des corps lamellaires s'entrecroisent avec l'enveloppe cellulaire formant le **composant de l'enveloppe cornée**. Le composant de l'enveloppe cornée rend la membrane cellulaire imperméable aux fluides (barrière aux fluides).

Figure 11-4



Photographies tirées de Callen JP et al. : Color Atlas of Dermatology, Philadelphia, WB Saunders, 1993.

Les kératinocytes complètement différenciés du stratum corneum sont constitués de squames aplaties dotées d'un composant de l'enveloppe cornée résistant. Les squames se détachent de la surface de l'épiderme et sont remplacées en permanence par les kératinocytes des couches sous-jacentes.

Au cours de la différenciation des kératinocytes, on observe une expression de kératines spécifiques des différentes couches cellulaires (voir Figure 11-5).

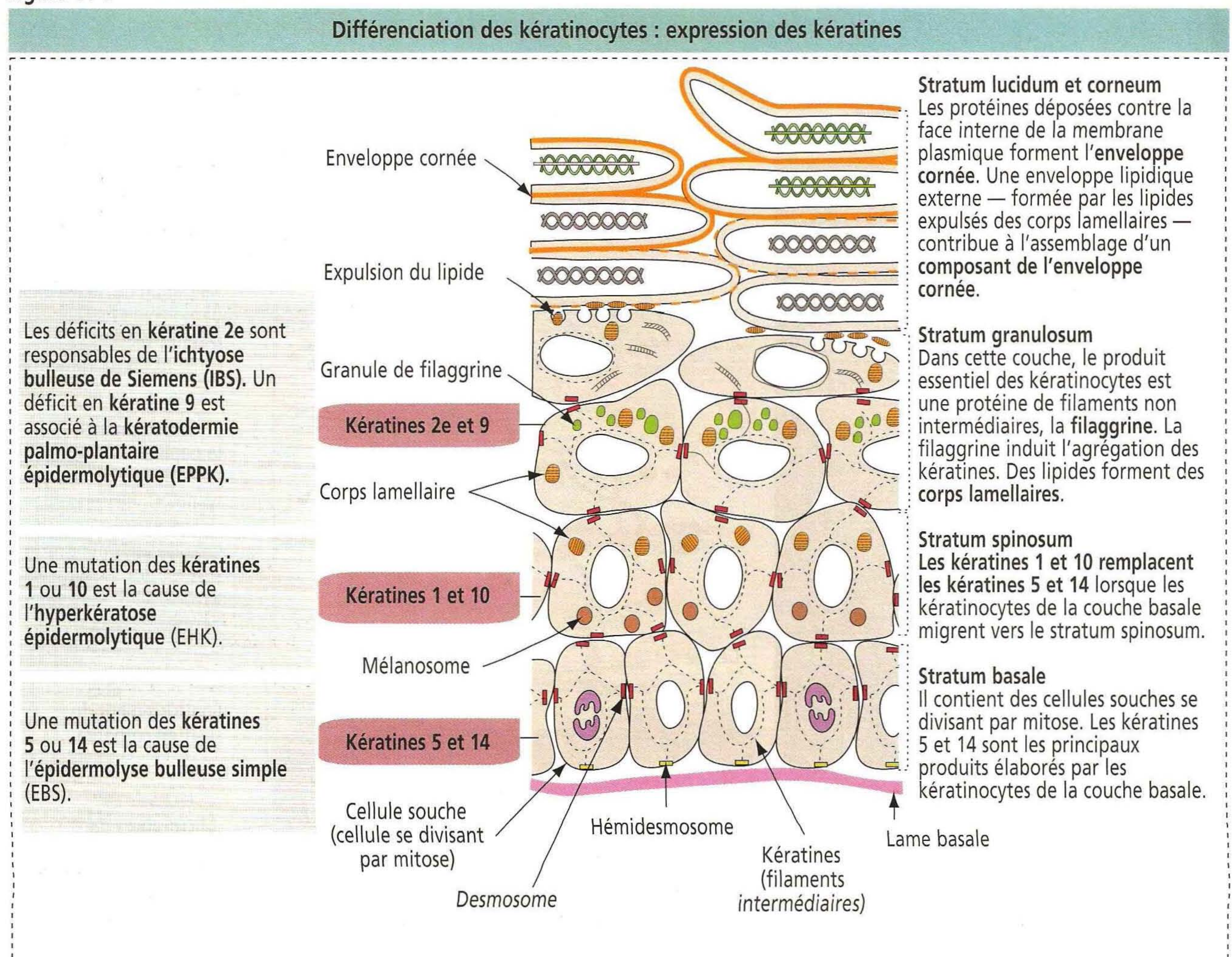
Mélanocytes

Les mélanocytes sont des cellules ramifiées situées dans le stratum basale de l'épiderme (Figure 11-7). Les mélanocytes dérivent des **mélanoblastes**, un précurseur cellulaire ayant migré de la crête neurale.

La maturation du mélanoblaste en mélanocyte se fait sous le contrôle du ligand *stem cell factor* interagissant avec le **récepteur c-kit**, une tyrosine-kinase liée à la membrane. On rappelle que le développement des mastocytes, des cellules germinales primordiales et des cellules souches hématopoïétiques dépend également de l'interaction du *stem cell factor* avec le récepteur c-kit.

Les mélanocytes pénètrent dans l'épiderme en développement et restent des cellules indépendantes sans attachement par des desmosomes aux kératinocytes en différenciation. Le turn-over des mélanocytes est plus lent que celui des kératinocytes.

Figure 11-5



Les mélanocytes produisent de la mélanine, contenue dans des **granules de mélanine**, qui sont transférés dans les kératinocytes voisins, par l'intermédiaire de leurs prolongements cellulaires ramifiés, selon un mode de sécrétion **cytocrine** (Figure 11-8).

La mélanine est d'abord stockée dans un **prémélanosome** limité par une membrane dérivé de l'appareil de Golgi. La mélanine est produite par l'oxydation de la **tyrosine** en **3,4 dihydroxyphénylalanine** (**DOPA**) par une enzyme, la **tyrosinase**. La DOPA est ensuite transformée en mélanine qui s'accumule dans les **mélanosomes**, forme mature des granules de mélanine qui se répartissent dans les expansions cytoplasmiques des mélanocytes. Les kératinocytes captent les granules de mélanine insolubles et sombres libérés (Figure 11-9).

Outre les mélanocytes, des cellules produisant de la mélanine sont présentes dans les **plexus choroïdes**, dans la **rétine** et dans le **corps ciliaire de l'œil**. L'**albinisme** résulte d'une incapacité des cellules à fabriquer de la mélanine.

Cellules de Langerhans (cellules dendritiques)

Les cellules de Langerhans sont des cellules qui dérivent de la moelle osseuse présentes dans l'épiderme et impliquées dans les réponses immunitaires, en particulier dans la présentation des antigènes aux cellules T au cours de l'initiation des réactions cutanées d'hypersensibilité (Figure 11-10).

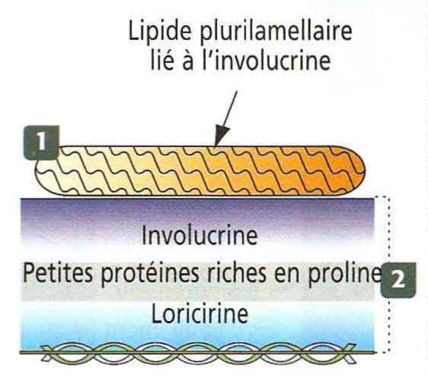
Les cellules de Langerhans migrent de l'épiderme vers le ganglion lymphatique où elles se différencient en cellules dendritiques activées après avoir exprimé à leur surface des molécules de classe I et de classe II du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) et des antigènes de type B7. Les cellules dendritiques activées stimulent l'activité des cellules T.

Figure 11-6

Composants de la barrière aux fluides épidermique

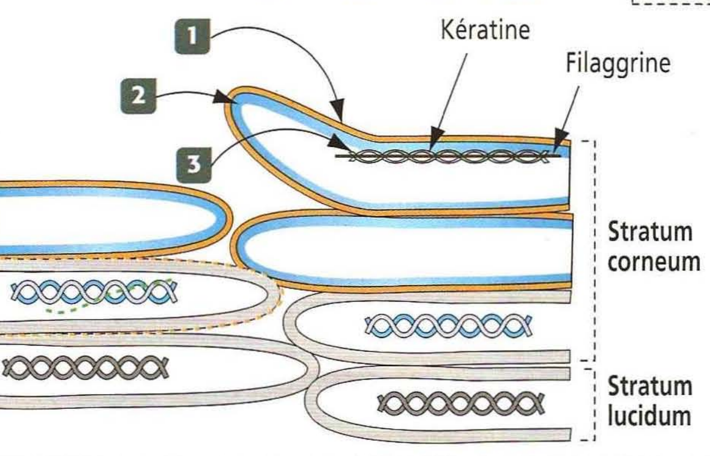
1 Lipide plurilamellaire

Les lipides sont liés de façon covalente à l'involucrine, contribuant ainsi à la formation de la **barrière aux fluides épidermique**. Les lipides proviennent des corps lamellaires qui apparaissent dans le stratum spinosum et granulosum et qui libèrent leur contenu dans l'espace extracellulaire au niveau de la transition entre le stratum lucidum et le stratum corneum.



2 Enveloppe cornée

L'enveloppe cornée est une structure spécialisée qui renforce la membrane plasmique des kératinocytes lorsqu'ils atteignent leur stade final de différenciation. Elle est constituée d'un agrégat de kératine et de filaggrine et des trois protéines : l'**involucrine**, les **petites protéines riches en proline** (SPRs) et la **loricrine**, réticulées par une enzyme, la **transglutaminase K** (TGK).



3 Complexe kératine-filaggrine

Les filaments de kératine, agrégés par la **filaggrine**, interagissent avec la face interne de la membrane plasmique pour former l'enveloppe cornée.

Comme les mélanocytes, les cellules de Langerhans possèdent des expansions cytoplasmiques (cellules dendritiques) qui s'insinuent entre les kératinocytes du stratum spinosum sans établir de contact desmosomal mais en s'associant aux kératinocytes par l'intermédiaire de la **cadhérine-E**.

Le noyau d'une cellule de Langerhans est dentelé et son cytoplasme contient des granules caractéristiques en formes de bâtonnets (**granules de Birbeck** ou **corps vermiformes**).

Cellules de Merkel

Les cellules de Merkel, qui ressemblent à des kératinocytes modifiés, sont présentes dans le stratum basale et sont nombreuses aux extrémités des doigts. Les cellules de Merkel sont des **mécanorécepteurs** reliés aux kératinocytes adjacents par des desmosomes et en contact avec une fibre nerveuse myélinisée afférente se projetant à partir du derme dans l'épiderme. La fibre nerveuse devient non myélinisée après son passage à travers la membrane basale de l'épiderme et s'étend dans une terminaison sensorielle en forme de plaque, la **plaque nerveuse**, au contact de la cellule de Merkel (voir Figure 11-3).

Le noyau est de forme irrégulière et le cytoplasme contient d'abondants **granules**, probablement des neurotransmetteurs.

Derme

Le derme est formé de deux couches sans frontière distincte : (1) la **couche papillaire**, constituée d'un tissu conjonctif lâche (fibroblastes, fibres de collagène et fines fibres élastiques) en contact étroit avec l'épiderme ; et (2) la **couche réticulaire** contenant d'épais faisceaux de fibres de collagène et des fibres élastiques grossières.

Les **follicules pileux** et les **glandes sudoripares** et **sébacées** sont des annexes d'origine épidermique que l'on retrouve à différents niveaux du derme.

Au niveau du domaine basal des kératinocytes du stratum basale, des **hémidesmosomes** attachent l'épiderme à la membrane basale et à la couche papillaire du derme par des **filaments d'ancrage** et des **fibrilles**, respectivement (Figure 11-11).

Figure 11-7

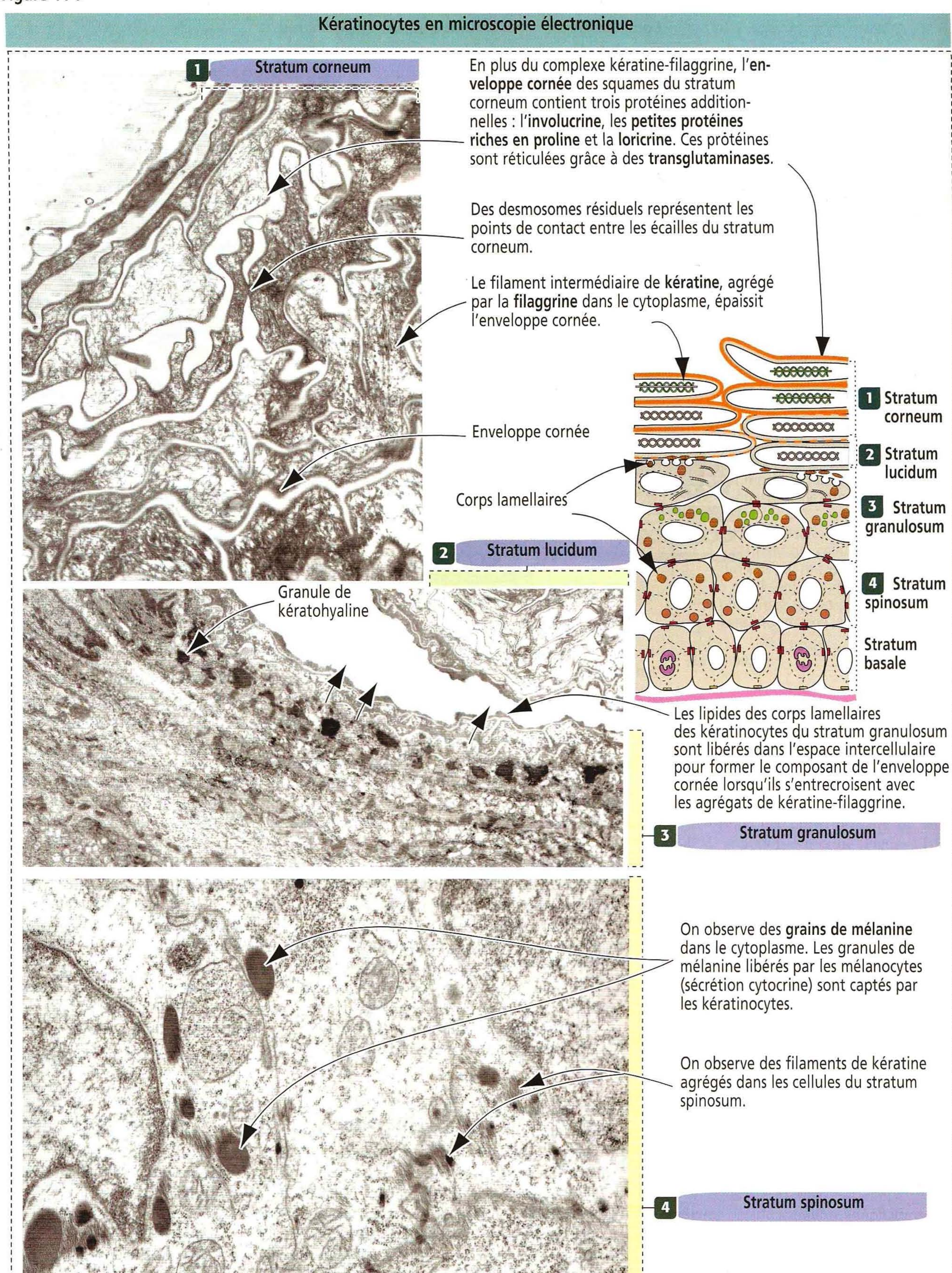
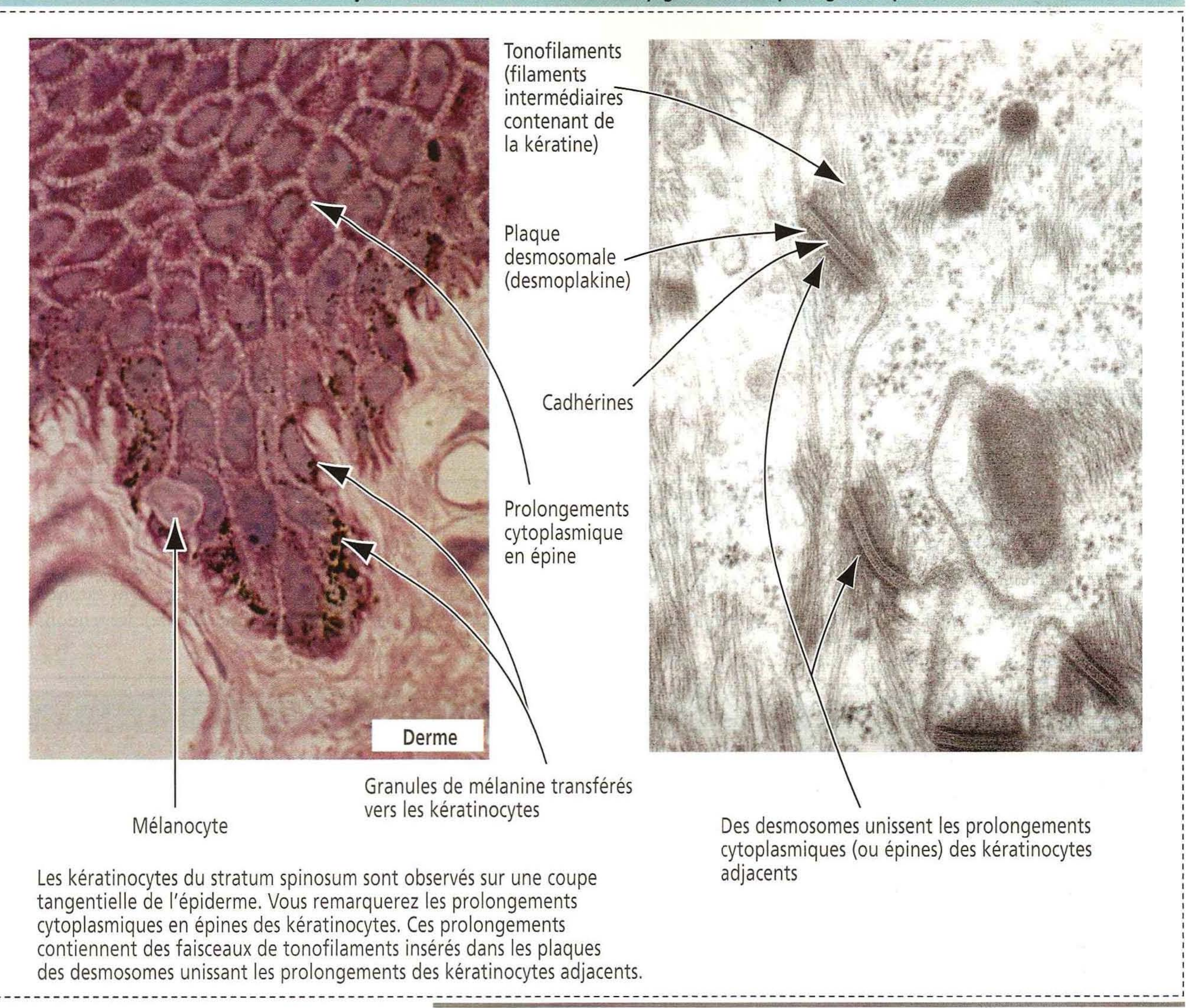

Kératinocytes en microscopie électronique
1 Stratum corneum
En plus du complexe kératine-filaggrine, l'enveloppe cornée des squames du stratum corneum contient trois protéines additionnelles : l'involucrine, les petites protéines riches en proline et la loricrine. Ces protéines sont réticulées grâce à des transglutaminases.
Des desmosomes résiduels représentent les points de contact entre les écailles du stratum corneum.
Le filament intermédiaire de kératine, agrégé par la filaggrine dans le cytoplasme, épaissit l'enveloppe cornée.
Enveloppe cornée
Corps lamellaires
1 Stratum corneum
2 Stratum lucidum
3 Stratum granulosum
4 Stratum spinosum
Stratum basale
2 Stratum lucidum
Granule de kératohyaline
Les lipides des corps lamellaires des kératinocytes du stratum granulosum sont libérés dans l'espace intercellulaire pour former le composant de l'enveloppe cornée lorsqu'ils s'entrecroisent avec les agrégats de kératine-filaggrine.
3 Stratum granulosum
On observe des grains de mélanine dans le cytoplasme. Les granules de mélanine libérés par les mélanocytes (sécrétion cytocrine) sont captés par les kératinocytes.
On observe des filaments de kératine agrégés dans les cellules du stratum spinosum.
4 Stratum spinosum

Figure 11-8

Les mélanocytes, dérivés de la crête neurale, pigmentent et protègent la peau



Les kératinocytes du stratum spinosum sont observés sur une coupe tangentielle de l'épiderme. Vous remarquerez les prolongements cytoplasmiques en épines des kératinocytes. Ces prolongements contiennent des faisceaux de tonofilaments insérés dans les plaques des desmosomes unissant les prolongements des kératinocytes adjacents.

Les composants moléculaires et structuraux de l'hémidesmosome sont d'une importance considérable dans la compréhension de l'origine des **dermatoses bulleuses** (Figure 11-11). Voir le Chapitre 1, Épithélium, pour l'application clinique des hémidesmosomes et des filaments intermédiaires (Figures 1-35, 1-36 et 1-37).

Vascularisation sanguine

Au niveau de la peau, on observe trois réseaux sanguins interconnectés (Figure 11-12) :

1. Le **plexus sous-papillaire**, cheminant le long de la couche papillaire du derme.
2. Le **plexus cutané**, observé à la limite entre le derme papillaire et le derme réticulaire.
3. Le **plexus hypodermique** ou **sous-cutané**, situé dans l'hypoderme ou tissu adipeux sous-cutané.

Le plexus sous-papillaire donne naissance à des boucles simples de capillaires au niveau de chaque papille dermique. Le sang veineux du plexus sous-papillaire se draine dans les veines du plexus cutané.

Les branches des plexus hypodermique et cutané irriguent le tissu adipeux de l'hypoderme, les glandes sudoripares et la partie la plus profonde des follicules pileux.

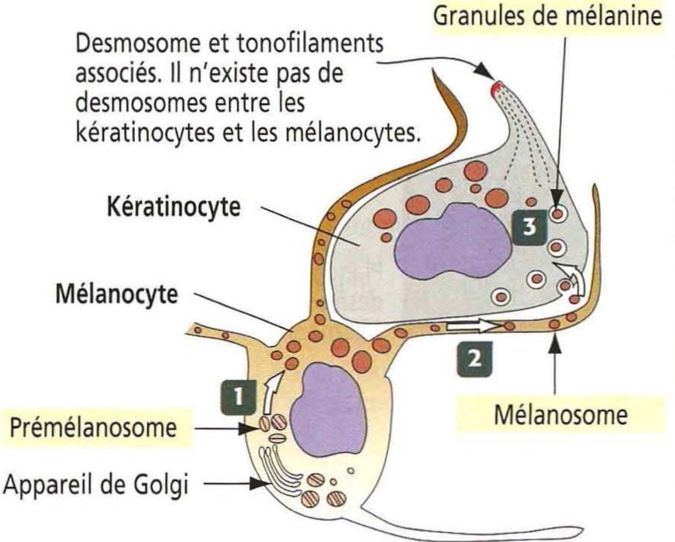
Dans les régions réticulaire et hypodermique, on trouve de fréquentes **anastomoses artérioveineuses** entre les circulations artérielle et veineuse jouant un rôle dans la thermorégulation de l'organisme.

Figure 11-9

Synthèse et transport de la mélanine des mélanocytes aux kératinocytes

1 Les **prémélanosomes** — dérivés de l'appareil de Golgi — contiennent de la mélanine, un pigment résultant de l'**oxydation de la tyrosine en DOPA (3,4-dihydroxyphénylalanine)**, pour donner la **mélanine**.

Dans le prémélanosome, la mélanine possède une structure filamenteuse **(mélanofilaments)**. On ne voit pas de mélanofilaments dans les mélanosomes.



3 Les **granules de mélanine** sont internalisés par les kératinocytes adjacents.

Les granules de mélanine forment un bouclier protecteur du noyau contre les rayons ultraviolets.

2 Les **mélanosomes** contiennent de la mélanine mature.

Les mélanosomes sont transportés le long des prolongements cytoplasmiques vers les kératinocytes adjacents du stratum spinosum.

Récepteurs sensoriels

Il existe trois catégories de récepteurs sensoriels au niveau de la peau et d'autres organes (Figure 11-13) : (1) des **extérocepteurs**, (2) des **propriocepteurs** et (3) des **intérocepteurs**.

Les **extérocepteurs** fournissent une information sur l'environnement extérieur. Les **propriocepteurs** sont situés dans les muscles (fuseau neuromusculaire), les tendons et les

Figure 11-10

La cellule de Langerhans, une cellule dendritique de l'épiderme présentant l'antigène

1 Les cellules de Langerhans interagissent avec les kératinocytes par l'expression de cadhérine-E à leur surface.

2 Les cellules de Langerhans ingèrent des antigènes par phagocytose après leur fixation sur des récepteurs de la surface cellulaire.

3 Les cellules de Langerhans quittent l'épiderme, pénètrent dans le système lymphatique et sont transportées jusqu'à un ganglion lymphatique où elles deviennent des cellules dendritiques.

4 Dans le ganglion lymphatique, les cellules de Langerhans deviennent des **cellules dendritiques** exprimant à leur surface des **molécules de classe I** et **de classe II du CMH** et des molécules **B7** co-stimulantes. Les cellules dendritiques activées stimulent les cellules T.

Antigène

2

1

Lame basale

3

Derme

Les cellules de Langerhans migrent vers un ganglion lymphatique régional

Cellule T

4

Ganglion lymphatique

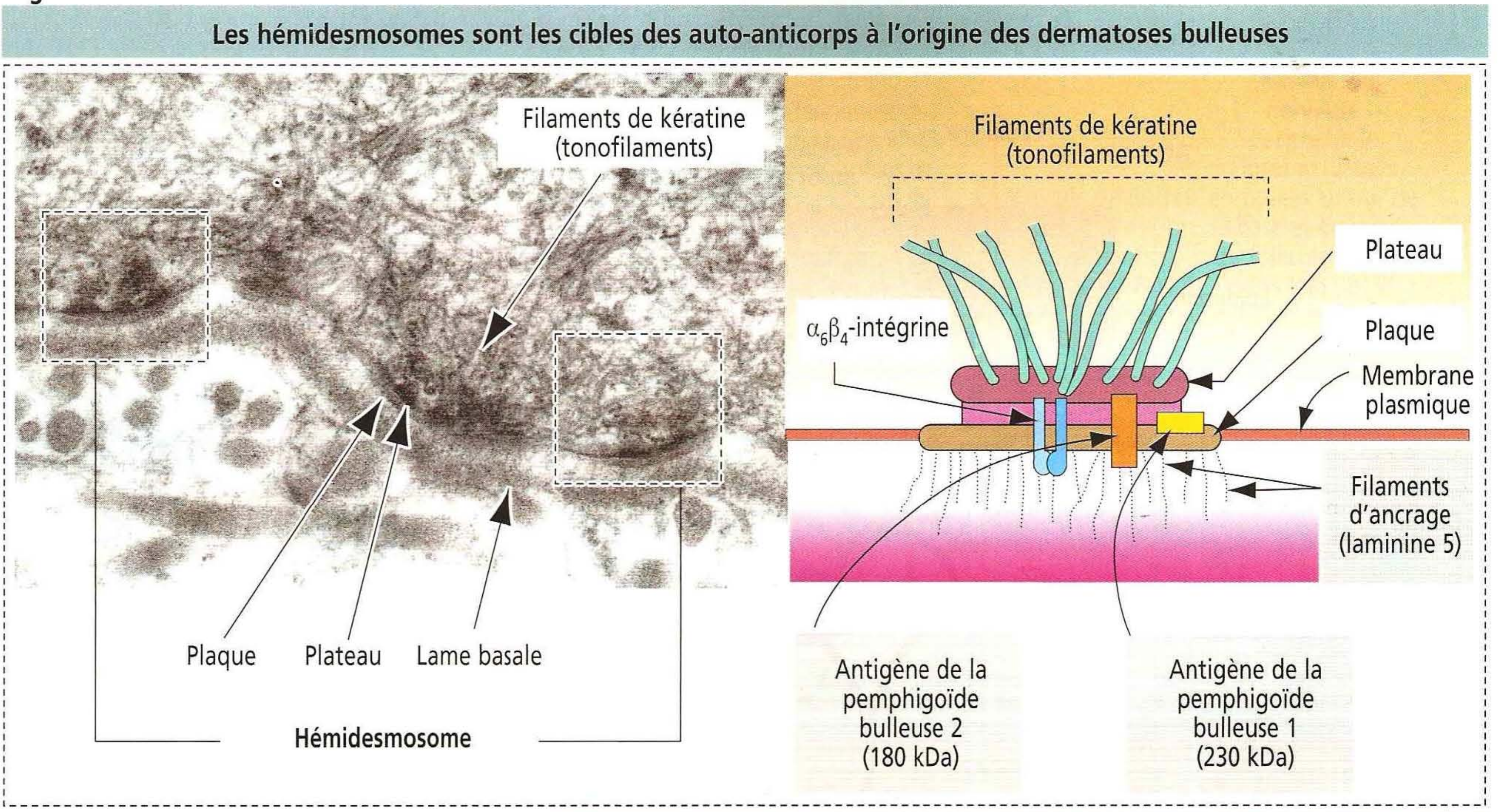
Cellule de Langerhans avec un noyau de forme irrégulière et un cytoplasme clair, dans le stratum spinosum

Lame basale

Mélanocyte

Figure 11-11

Les hémidesmosomes sont les cibles des auto-anticorps à l'origine des dermatoses bulleuses



capsules articulaires, et donnent une information sur la position et le mouvement du corps. Les **intérocepteurs** fournissent une information sur les organes internes.

Une autre classification des récepteurs sensoriels se fonde sur le **type de stimulus** auquel un récepteur répond : (1) **mécanorécepteurs**, (2) **thermorécepteurs** et (3) **nocicepteurs.**

Les **mécanorécepteurs** répondent à la déformation mécanique du tissu ou du récepteur lui-même (par exemple, extension, vibration, pression et toucher). Les mécanorécepteurs incluent les extérocepteurs et les propriocepteurs.

Les **thermorécepteurs** réagissent au chaud ou au froid.

Les **nocicepteurs** (ou récepteurs à la douleur) répondent aux stimuli douloureux. La peau et le tissu sous-cutané contiennent des récepteurs qui réagissent à des stimuli comme le **toucher**, la **pression**, la **chaleur**, le **froid** et la **douleur**.

Le mécanorécepteur le plus simple est la **terminaison nerveuse libre** dépourvue de revêtement de myéline. On trouve des terminaisons nerveuses libres dans l'**épiderme** et la **cornée.** Les terminaisons nerveuses libres réagissent à la pression légère et aux stimuli du toucher.

Le second type de mécanorécepteurs est le **disque de Merkel**. La terminaison nerveuse de ce récepteur est douée de discrimination pour le toucher et forme une structure discoïde aplatie attachée à la **cellule de Merkel** que l'on trouve dans le stratum basale de l'épiderme.

Le troisième type de mécanorécepteurs incluent deux **récepteurs encapsulés** : (1) le **corpuscule de Meissner** et (2) le **corpuscule de Pacini.**

Les corpuscules de Meissner sont situés dans les papilles dermiques et représentent la moitié des récepteurs tactiles des doigts et de la main. Ce type de récepteur est bien adapté à la détection de la forme et de la texture lors du toucher actif.

Les corpuscules de Pacini se localisent dans l'hypoderme ou le derme profond. Ils répondent aux stimuli vibratoires transitoires et sont les récepteurs de la pression profonde.

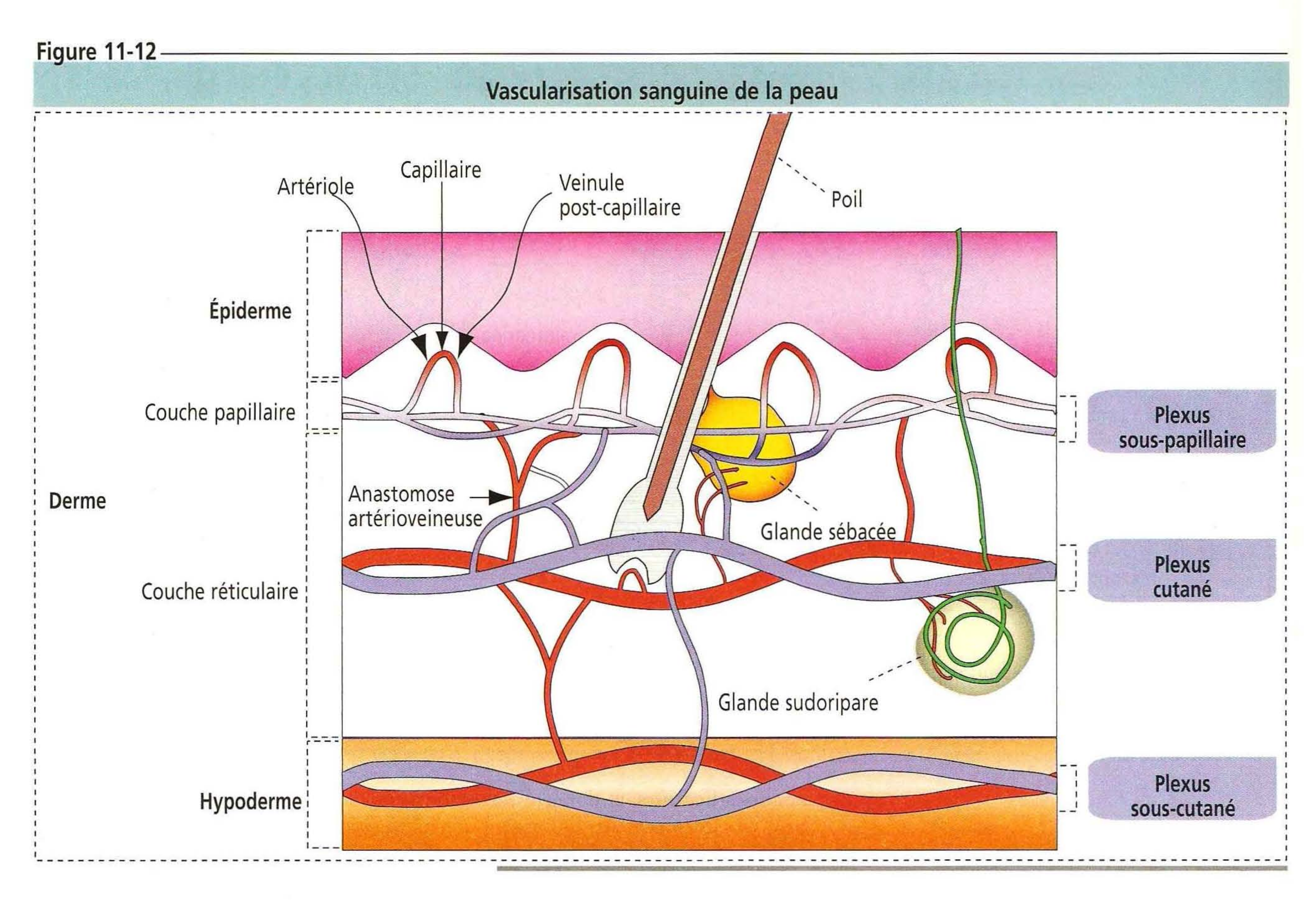
Le quatrième type est la **terminaison nerveuse péritrichiale**, très sensible, enroulée autour de la base et de la tige du follicule pileux. Le mouvement du poil est suffisant pour stimuler la terminaison nerveuse de ce récepteur.

Hypoderme

L'hypoderme, ou couche sous-cutanée de la peau, prolonge le derme en profondeur. Il est constitué de tissu conjonctif lâche et d'adipocytes formant une couche d'épaisseur

Figure 11-12

Vascularisation sanguine de la peau



variable selon la localisation dans l'organisme. On ne trouve pas de tissu adipeux dans le tissu sous-cutané des paupières, du clitoris ni du pénis.

Annexes cutanées : poils, glandes et ongles

Poils

Au cours du développement, l'épiderme interagit avec le derme pour former les glandes sudoripares et des annexes comme les poils. Un follicule pileux primordial (appelé **germe du poil**) se constitue sous forme d'un agrégat cellulaire dans la couche basale de l'épiderme, induit par des molécules de signalisation dérivées des fibroblastes du mésoderme dermique.

Tandis que les amas de cellules de la base de l'épiderme s'étendent dans le derme, des fibroblastes dermiques forment un petit nodule (appelé **papille dermique**) sous le germe du poil. La papille dermique repousse le cœur du germe du poil dont les cellules se divisent et se différencient pour former la tige du poil kératinisée. Les mélanocytes présents dans le germe du poil produisent de la mélanine et la transfèrent dans la tige.

Un renflement en forme de bulbe (appelé **bulbe folliculaire**), situé sur le côté du germe du poil, contient des cellules souches — ou **kératinocytes clonogéniques** — qui peuvent migrer et régénérer la tige du poil, l'épiderme et les glandes sébacées (voir Figure 11-15) en réponse à des signaux morphogénétiques.

Le poil primaire de l'embryon humain, appelé **lanugo**, est fin, non pigmenté et clairsemé. Le lanugo est éliminé avant la naissance et remplacé par un poil court incolore appelé **duvet**. Le poil définitif remplace le duvet qui persiste cependant dans les parties de la peau dépourvues de poils (comme le front de l'adulte et les aisselles des enfants).

Les follicules pileux sont constamment renouvelés, au cours de phases alternatives de pousse (**anagène**), de régression (**catagène**) et de stabilité (**télogène**).

Les poils sont des structures filamenteuses kératinisées présentes sur presque toute la surface du corps humain, excepté au niveau de la peau épaisse des paumes et des plantes, des côtés des doigts et des orteils, des mamelons, du gland pénien et du clitoris, entre autres.

Figure 11-13

Récepteurs sensoriels de la peau

Corpuscule de Meissner
Situé dans la papille dermique
Récepteur tactile

Cellule de Merkel
Cellule dérivée de la crête neurale située dans la couche basale de l'épiderme
Récepteur tactile (haute résolution)

Terminaisons nerveuses libres
Dépourvues de myéline ou de cellules de Schwann
Sensibles à la douleur et à la température

Corpuscule de Ruffini
Sensible à l'étirement
Corpuscule de Pacini
Sensible à la pression

Terminaison nerveuse péritrichiale
Fibres nerveuses enroulées autour de la base et de la tige du follicule pileux ; stimulées par le mouvement du poil

Épiderme
Derme
Hypoderme
Fibre nerveuse non myélinisée
Fibre de collagène
Cellules tactiles épithélioïdes discoïdes
Capsule de tissu conjonctif
Fibre nerveuse myélinisée
Neurotransmetteur
Disque de Merkel (terminaison nerveuse)
Fibre de collagène
Corpuscule de Ruffini
Corpuscule de Pacini
Glande sébacée
Follicule pileux

Présent dans les doigts, la main, le pied, la partie antérieure de l'avant-bras, les lèvres et la langue

Présente au niveau de la peau pourvue de poils ou non

Présentes dans l'épiderme et l'épithélium cornéen

Corpuscule de Ruffini
Présent au niveau de la peau et des capsules articulaires
Corpuscule de Pacini
Présent dans l'hypoderme et les fascia profonds

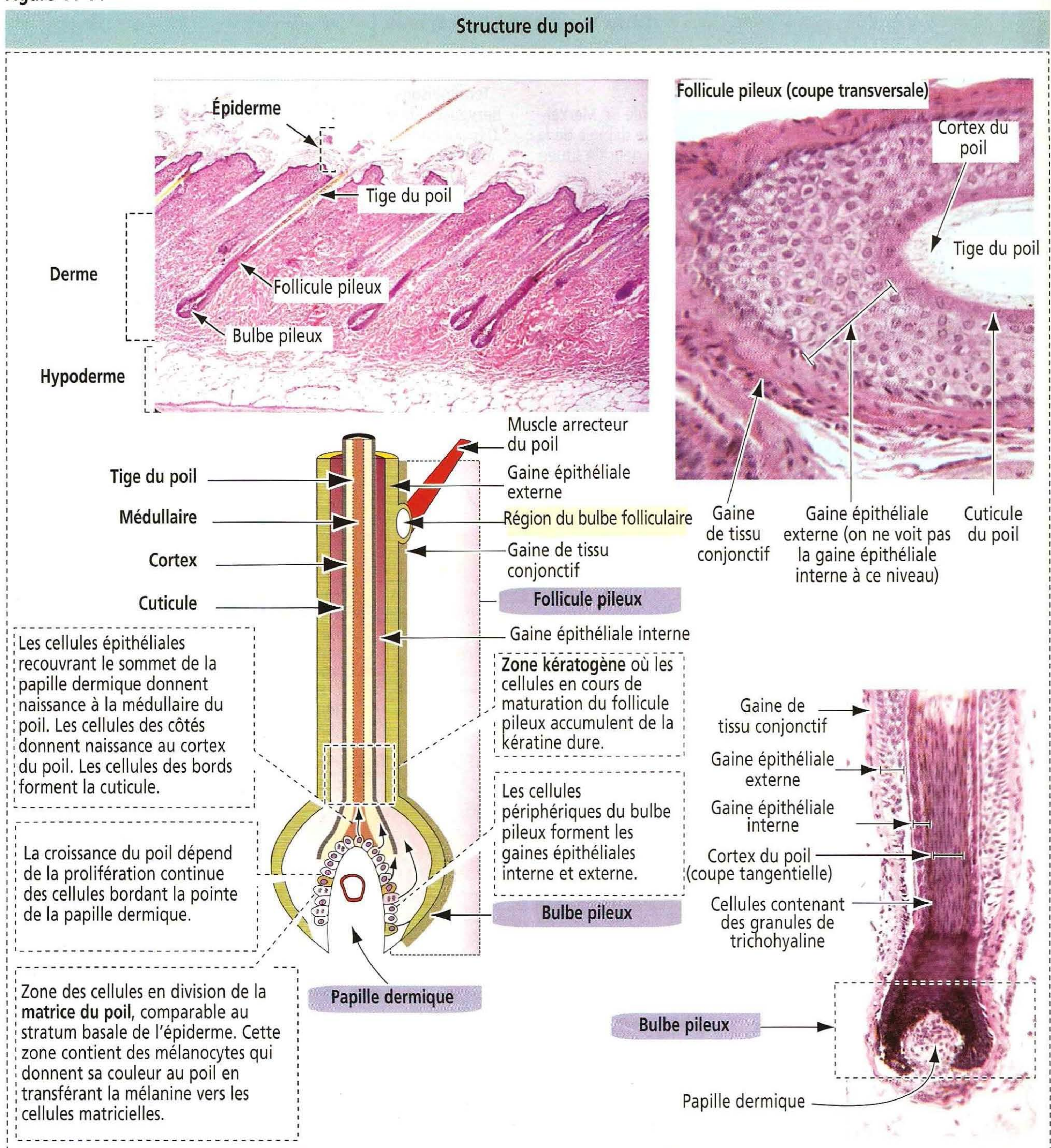
Papille dermique
Épiderme
Corpuscule de Meissner
Corpuscule de Pacini
Glande sudoripare

Chaque poil est constitué de deux parties (Figure 11-14) : (1) le **follicule pileux** et (2) la **tige du poil**.

Le follicule pileux est une invagination tubulaire de l'épiderme, assurant la croissance du poil. Le **bulbe pileux** est la portion terminale du follicule pileux invaginé. Un cœur de tissu conjonctif vascularisé (**papille dermique**) se projette à l'intérieur du bulbe pileux.

Le follicule pileux est constitué (1) de la **gaine épithéliale externe**, une excroissance en profondeur de l'épiderme et (2) de la **gaine épithéliale interne**, formée de trois couches de **kératine molle**.

Figure 11-14



Une coupe transversale de la tige d'un poil épais révèle la présence de trois zones concentriques contenant des cellules kératinisées : (1) la **cuticule**, (2) le **cortex** et (3) la **médullaire** (cette dernière est absente dans le poil fin). La tige du poil est formée de **kératine dure**.

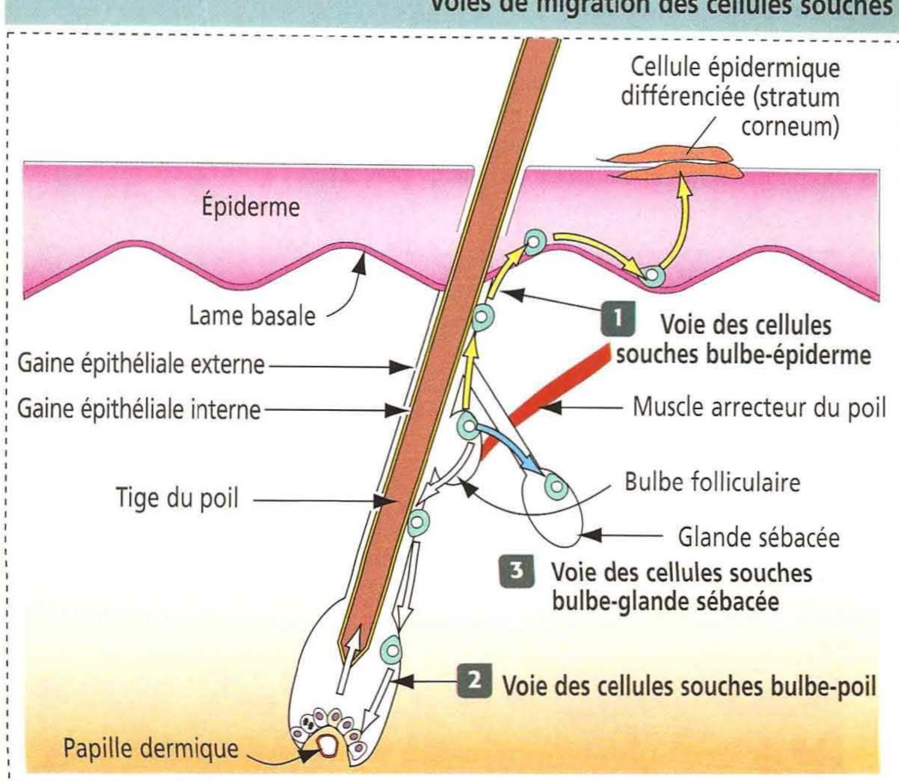
Le follicule pileux est entouré d'une couche de tissu conjonctif. Le **muscle arrecteur du poil** s'attache sur une **région renflée du follicule**.

La kératinisation du poil et de la gaine épithéliale interne se déroule dans une région appelée **zone kératogène**, zone de transition entre les cellules épidermiques en cours de maturation et la kératine dure.

La couleur du poil dépend de la quantité et de la répartition de la mélanine dans la tige du poil. On observe quelques mélanosomes dans le poil blond. Dans le poil gris, on trouve quelques mélanocytes et de la mélanine. Le poil roux possède une mélanine

Figure 11-15

Voies de migration des cellules souches kératinocytaires



Les cellules souches à cycle lent — également appelées **kératinocytes clonogéniques** — de la région bulbaire du follicule pileux peuvent suivre des voies de migration indépendantes :

1 Dans la **voie bulbe-épiderme**, les cellules souches migrent vers le haut dans l'épiderme, le long de la membrane basale. Les cellules souches des kératinocytes prolifèrent à l'intérieur du stratum basale et se différencient verticalement pour devenir les cellules riches en kératine du stratum corneum.

2 Dans la **voie bulbe-poil**, les cellules migrent vers le bas et donnent naissance à une population de cellules qui se localisent au sommet de la papille dermique. Ces cellules génèrent la gaine épithéliale interne, le cortex et la médullaire du poil.

3 Les kératinocytes clonogéniques du bulbe folliculaire répondent à des signaux morphogénétiques pour donner naissance aux **glandes sébacées.**

chimiquement différente et des mélanosomes arrondis plutôt qu'en ellipse. Les **terminaisons nerveuses péritrichiales** ne sont pas des structures reconnaissables sur les coupes histologiques de routine des poils.

Application clinique : cellules souches kératinocytaires et follicule pileux

L'épiderme est contigu à la gaine épithéliale externe du follicule pileux, une structure responsable du développement de la tige du poil. Lorsque l'épiderme est abrasé chez des patients sévèrement brûlés, les cellules souches de type kératinocytes clonogéniques migrent du follicule pileux pour reconstituer l'épiderme.

Comme nous l'avons vu, les cellules souches du follicule pileux sont situées dans le **bulbe folliculaire**, faisant partie de la gaine épithéliale externe et correspondant au site d'attachement du muscle arrecteur du poil. Les cellules souches du bulbe folliculaire sont responsables de la formation de la partie basse du follicule pileux (gaine épithéliale interne, cortex et médullaire du poil) et des glandes sébacées. Les cellules souches peuvent également migrer dans l'épiderme en réponse à une blessure cutanée pénétrante et participer à la régénération (Figure 11-15).

Glandes

Les glandes de la peau sont (1) les **glandes sébacées** (Figure 11-16), (2) les **glandes sudoripares** (glandes sudoripares eccrines et apocrines, Figures 11-17 et 11-18) et (3) les **glandes mammaires.** La glande mammaire est étudiée dans le Chapitre 23, Fécondation, formation du placenta et lactation.

La **glande sébacée** est une **glande sacculaire simple à sécrétion holocrine**, disséminée à la surface de la peau de l'ensemble de l'organisme hormis les paumes et les plantes. La **portion sécrétoire** de la glande sébacée est située dans le **derme** et **son canal excréteur s'ouvre au niveau du collet du follicule pileux.** Les glandes sébacées peuvent être indépendantes des poils et s'ouvrir directement à la surface de la peau des lèvres, des commissures buccales, du gland, des petites lèvres et des mamelons.

La portion sécrétoire de la glande sébacée est constituée de groupes d'alvéoles connectés au canal excréteur par un court canalicule. Chaque alvéole est bordé par des cellules qui ressemblent aux adipocytes multiloculaires car elles contiennent de nombreuses petites gouttelettes lipidiques. Le canal excréteur est bordé par un épithélium pavimenteux stratifié en continuité avec la gaine épithéliale externe du poil et l'épiderme (couche malpighienne). La sécrétion huileuse de la glande (**sébum**) est libérée à la surface du poil et de l'épiderme.

Figure 11-16

Glande sébacée : sécrétion holocrine

Les glandes sébacées sont des annexes du follicule pileux. Leurs courts canaux — bordés par un épithélium pavimenteux stratifié en continuité avec la gaine épithéliale externe du poil — s'ouvrent dans le canal du poil. Il existe des glandes sébacées indépendantes des poils au niveau des lèvres, de l'aréole des mamelons, des petites lèvres et de la face interne du prépuce.

Tige du poil

Coupe tangentielle du bulbe pileux

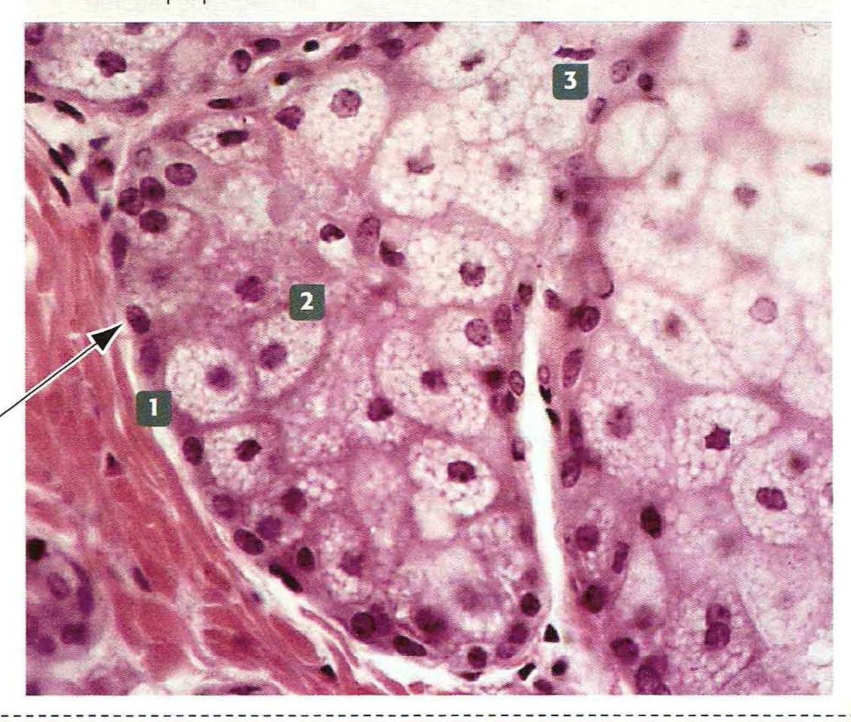
Glande sébacée

Lame basale

1 Les **cellules basales** régénèrent les cellules produisant le sébum qui ont été éliminées au cours du processus de sécrétion holocrine.

2 Les cellules sécrétant le sébum surmontant les cellules basales commencent à stocker la sécrétion huileuse à l'intérieur de gouttelettes cytoplasmiques.

3 À proximité du canal de l'acinus, les noyaux des cellules sécrétant le sébum se rétractent et dégénèrent, et les gouttelettes de sébum coalescentes sont libérées dans le court canal. Les acini sont dépourvus de lumière propre.



Les **cellules basales** se divisent par mitose et accumulent des lipides tout en se déplaçant vers le centre de l'acinus.

Le **sébum** est le produit de sécrétion huileux des glandes sébacées. Le sébum est libéré selon un **mécanisme holocrine**, résultant de la destruction des cellules entières qui deviennent une partie de la sécrétion.

Glandes sudoripares

Il existe deux types de glandes sudoripares : (1) les **glandes sudoripares eccrines** (**mérocrines**) (voir Figure 11-17) et (2) les **glandes sudoripares apocrines** (voir Figure 11-18).

La glande sudoripare eccrine est une glande tubulaire simple pelotonnée jouant un rôle dans le **contrôle de la température corporelle**. Les glandes sudoripares eccrines sont innervées par des **nerfs cholinergiques**. La **portion sécrétoire** de la glande sudoripare eccrine (voir Figure 11-17) est un tube convoluté composé de trois types cellulaires : (1) des **cellules claires**, (2) des **cellules sombres** et (3) des **cellules myoépithéliales**.

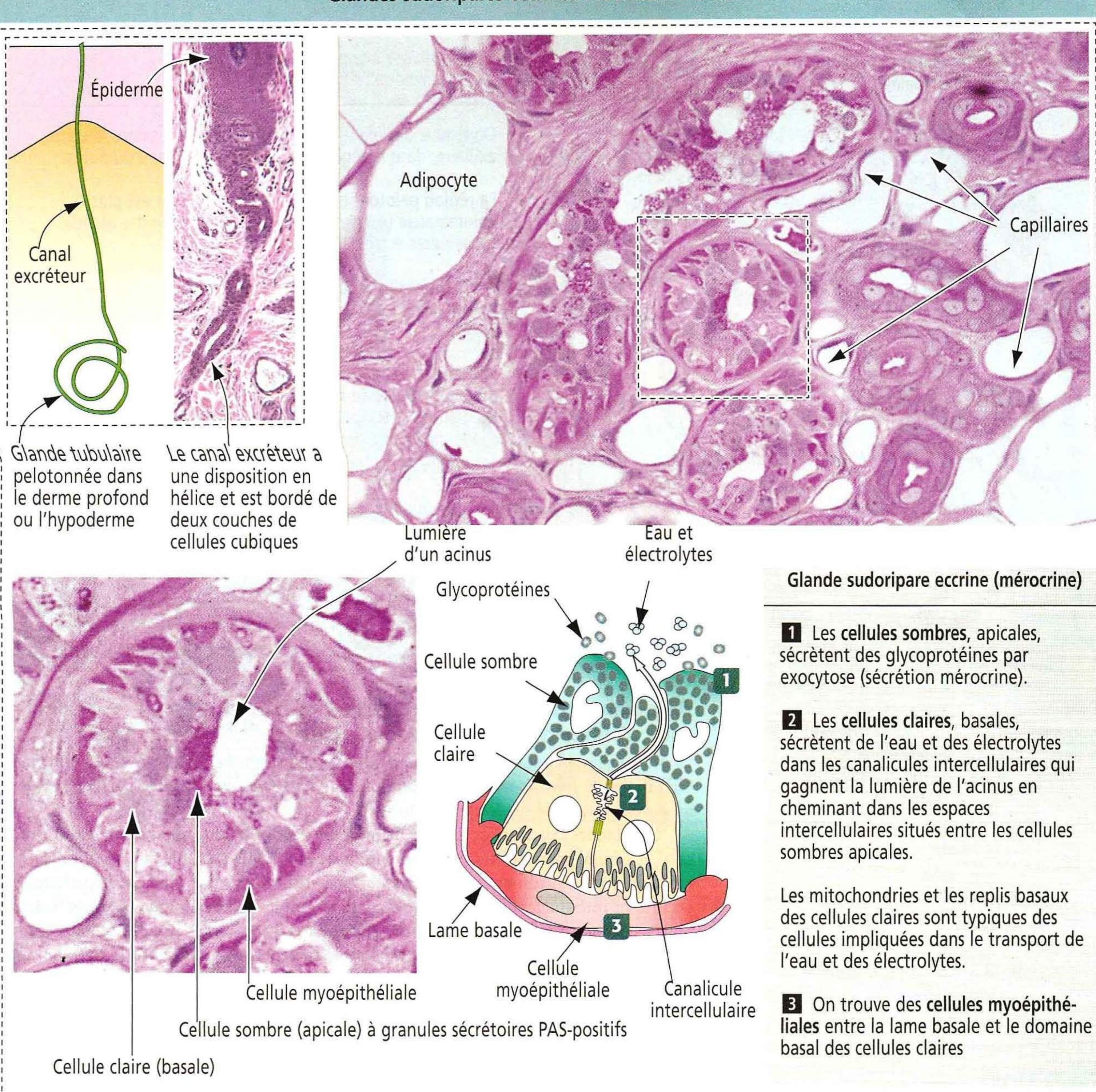
Les **cellules claires** sont séparées les unes des autres par des **canalicules intercellulaires**, ont un domaine basal formant des replis contenant d'abondantes mitochondries, reposent sur une lame basale et sécrètent la plus grande partie de l'eau et des électrolytes (principalement Na^+ et Cl^-) de la sueur.

Les **cellules sombres** siègent au sommet des cellules claires. Elles sécrètent des glycoprotéines.

Les **cellules myoépithéliales** sont situées entre la membrane basale et les cellules claires.

La **portion excrétoire** de la glande sudoripare eccrine est bordée par une double couche de cellules cubiques qui réabsorbent partiellement le NaCl et l'eau sous l'influence de l'**aldostérone**. La réabsorption du NaCl par le canal excréteur est défaillante chez les patients atteints de mucoviscidose (voir plus loin). Le canal suit un **trajet en hélice** lorsqu'il se rapproche de l'épiderme et s'ouvre à sa surface au niveau d'un **pore sudoripare**. À l'intérieur de l'épiderme, le canal excréteur est entouré de kératinocytes.

Figure 11-17



Les **glandes sudoripares apocrines** (voir Figure 11-18) sont pelotonnées et se localisent au niveau des aisselles, du pubis et de la région périanale. Les glandes sudoripares apocrines contiennent des acini sécrétoires plus volumineux que ceux des glandes sudoripares eccrines. La portion sécrétoire est située dans le derme et l'hypoderme. Le **canal excréteur s'ouvre dans le follicule pileux** (et non dans l'épiderme comme pour les glandes sudoripares eccrines). Les glandes sudoripares apocrines deviennent fonctionnelles après la puberté et sont innervées par des **nerfs adrénergiques**.

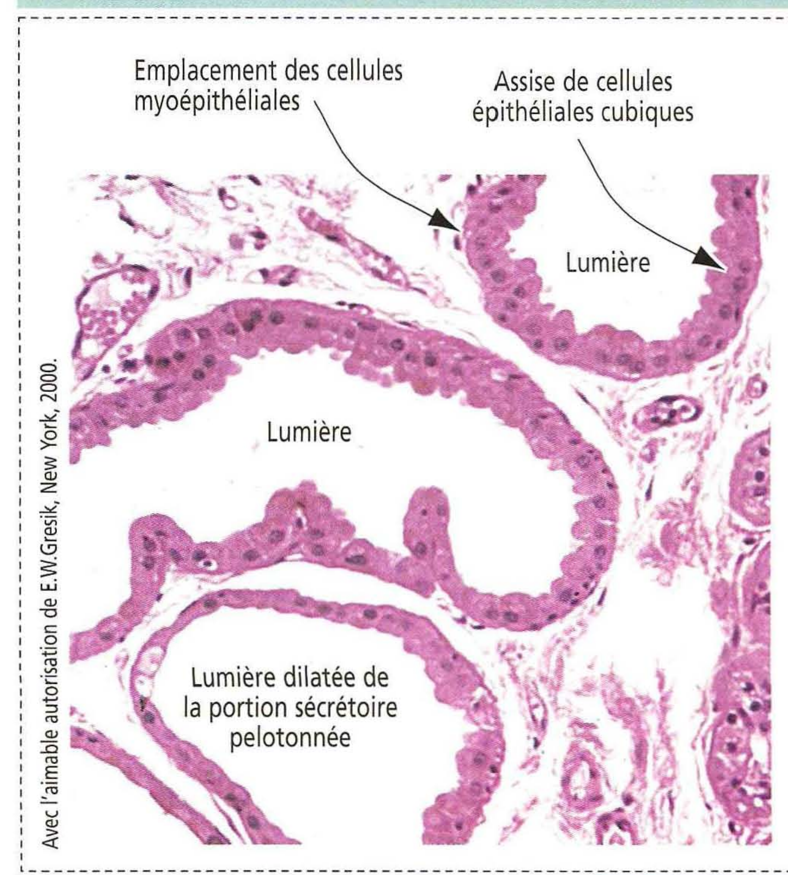
Deux exemples particuliers de glandes sudoripares apocrines sont représentés par les **glandes cérumineuses** du conduit auditif externe et par les **glandes de Moll** du bord des paupières.

Les glandes cérumineuses produisent le **cérumen**, un lipide pigmenté ; leur canal excréteur s'ouvre, en même temps que celui des glandes sébacées, dans les follicules pileux du conduit auditif externe.

Le canal excréteur des glandes de Moll s'ouvre au niveau de la face libre de l'épiderme des paupières ou des cils.

Figure 11-18

Glandes sudoripares apocrines : sécrétion mérocrine



Glande sudoripare apocrine

On trouve des glandes sudoripares apocrines dans le **creux axillaire**, dans la **région périanale** et au niveau du **pubis**.

La **région pelotonnée des glandes apocrines est plus volumineuse** (~ 3 mm de diamètre) que celle des glandes sudoripares eccrines (~ 0,4 mm de diamètre).

Les glandes sudoripares apocrines se localisent dans le derme et **leur canal excréteur s'ouvre dans le canal du follicule pileux**.

Les cellules sécrétoires, cubiques, sont **associées à des cellules myoépithéliales au niveau de leur face basale** — comme pour les glandes sudoripares eccrines. L'**activité sécrétoire commence à la puberté**. Leur sécrétion acquiert une odeur marquante après modification par les bactéries locales.

Bien que qualifiées d'apocrines — du fait d'une impression erronée d'une élimination du domaine apical des cellules sécrétoires au cours de la sécrétion — ces glandes sudoripares **libèrent leur sécrétion selon un processus mérocrine.**

Application clinique : glandes sudoripares et mucoviscidose (fibrose kystique)

La **mucoviscidose** est une maladie génétique du transport du chlore par la protéine-canal CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), codée par le gène de la mucoviscidose situé sur le chromosome 7.

Les glandes exocrines et le revêtement épithélial des tractus respiratoire, gastro-intestinal et génital sont affectés par la mutation de la CFTR. Des infections pulmonaires à répétition, une insuffisance pancréatique, une stéatorrhée, une cirrhose hépatique, des occlusions intestinales et une stérilité masculine sont les signes cliniques de cette maladie.

Les **canaux excréteurs des glandes sudoripares** sont bordés par des cellules épithéliales contenant de la CFTR impliquée dans le transport de Cl^- (Figure 11-19). Le canal CFTR s'ouvre lorsqu'un agoniste, comme l'acétylcholine, induit une augmentation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), suivie de l'activation de la protéine-kinase

Figure 11-19

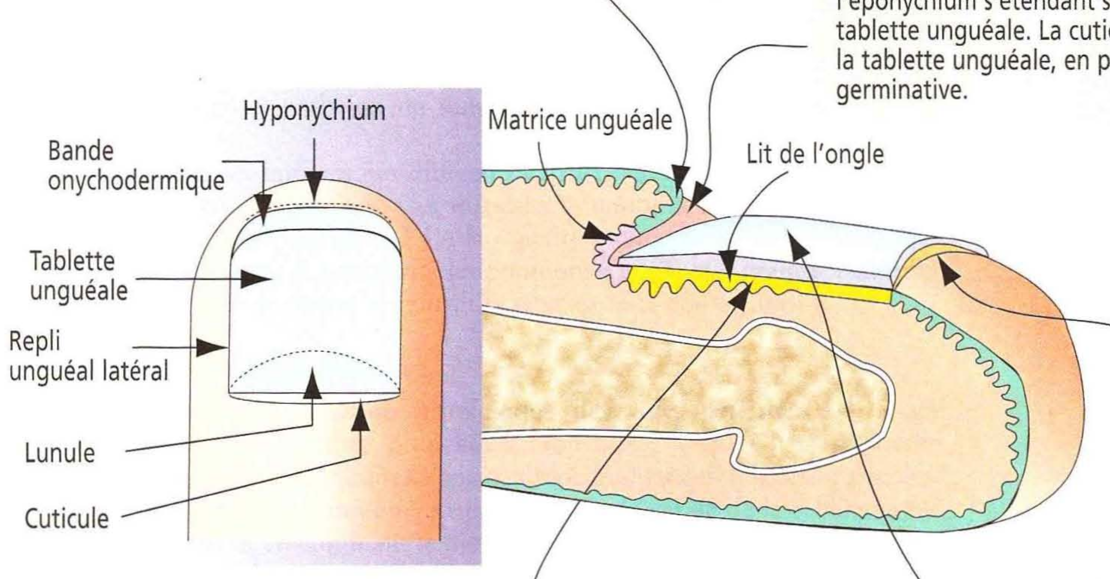
Mucoviscidose et glandes sudoripares

Glande sudoripare
Épiderme
Canal excréteur
Partie sécrétoire tubulaire pelotonnée
Lame basale
Épithélium du canal excréteur
Normal
Cl^- Cl^-
Na^+ Na^+
Lumière du canal excréteur
Mucoviscidose
Na^+ Cl^-
Na^+ Cl^-

Au niveau de la **peau**, une anomalie du canal protéique CFTR au niveau du **canal excréteur d'une glande sudoripare** provoque une augmentation de la concentration en sodium et en chlore de la sueur par diminution de la réabsorption de chlorure de sodium à partir de la lumière. Ainsi la sueur possède une forte teneur en sels minéraux, ce qui permet le diagnostic clinique de la maladie.

Figure 11-20

Structure et formation de l'ongle



Le **lit de l'ongle** forme le lit ou face ventrale de la tablette unguéale.
La **tablette unguéale** est formée par l'aplatissement des cellules épidermiques, la fragmentation de leurs noyaux et la condensation de leurs cytoplasmes pour constituer des cellules cornées aplaties. Il n'y a pas de stratum granulosum.

L'ongle normal pousse de 0,1 à 1,2 mm par jour. Les ongles des doigts poussent plus vite que ceux des orteils.

La croissance de l'ongle est altérée dans plusieurs maladies (hyperthyroïdie, par exemple).

La tablette de l'ongle est constituée de cellules interdigitées — les cornéocytes — dépourvues de noyau et d'organites. Les sels de calcium sont d'importants constituants de la tablette unguéale. On trouve également à ce niveau des protéines fibrillaires et globulaires contenant du soufre. La dureté de l'ongle est due aux protéines matricielles riches en soufre.

A, d'une production d'adénosine triphosphate (ATP) (voir Chapitre 3, Signalisation cellulaire) et de la fixation de l'ATP sur deux domaines de liaison à l'ATP de la CFTR.

Une anomalie de la CFTR dans les canaux des glandes sudoripares aboutit à une **diminution de la réabsorption du chlorure de sodium à partir de la lumière**, provoquant une **augmentation de la concentration en chlore de la sueur**.

Dans l'épithélium respiratoire (voir Chapitre 13, Appareil respiratoire), une anomalie de la CFTR se traduit par la **réduction ou l'absence de sécrétion de chlore dans les voies respiratoires**, une réabsorption active du sodium et de l'eau, et de ce fait une diminution de la concentration en eau de la couverture de mucus protectrice. Le mucus déshydraté entraîne une altération de l'activité mucociliaire et prédispose à des infections pulmonaires à répétition.

Ongles

Les ongles sont des plaques de kératine dure situées sur la face dorsale des dernières phalanges des doigts et des orteils (Figure 11-20). La **tablette** (ou plateau) **unguéale** recouvre le **lit de l'ongle**, surface cutanée constituée uniquement du stratum basale et du stratum spinosum.

Le corps de la tablette est entouré par des **replis unguéaux** latéraux dont la structure est analogue à celle de l'épiderme adjacent. Lorsque les replis latéraux sont endommagés, un processus inflammatoire se développe. Ce processus est appelé onychocryptose et s'observe fréquemment au niveau de l'ongle du premier orteil (ongle incarné).

L'extrémité proximale de la tablette est la **racine** ou **matrice de l'ongle** (siège de la **lunule** blanchâtre en forme de croissant), région de l'épiderme responsable de la formation de la substance unguéale. La portion distale de la tablette est l'extrémité libre de l'ongle.

La tablette unguéale est constituée d'écailles compactes correspondant aux cellules épithéliales cornées. L'extrémité proximale de la tablette unguéale est recouverte par l'**éponychium**, une expansion en repli du stratum corneum de la peau, la **cuticule**. La perte de la cuticule favorise l'inflammation et l'infection de la matrice unguéale, aboutissant à des **dystrophies de la tablette unguéale**.

Sous l'extrémité distale et libre de la tablette unguéale, le stratum corneum de l'épiderme forme une structure épaisse, l'**hyponychium**. L'hyponychium protège la matrice de l'ongle des invasions bactériennes et fongiques.

Objectifs pédagogiques

La partie III, **Systèmes circulatoires sanguins**, inclut le système **cardiovasculaire**, l'appareil **respiratoire** et l'appareil **urinaire**. Les activités coordonnées de ces trois systèmes assurent l'alimentation en oxygène et en nutriments des cellules vivantes et l'élimination des déchets produits par les différentes cellules de l'organisme.

Dans le Chapitre 12, **Système cardiovasculaire** :

1. Vous étudierez l'organisation histologique du cœur, des artères, des capillaires, des veines et des vaisseaux lymphatiques en **couches concentriques**, le concept fondamental à retenir étant que la fonction du système cardiovasculaire dépend de la capacité du cœur à assurer la circulation du sang grâce à environ 100 000 battements journaliers.
2. Vous apprendrez les importantes différences structurales et fonctionnelles entre les artères, les capillaires et les veines. Ces vaisseaux sanguins constituent un système clos formé de deux circuits principaux : (1) la « **petite** » **circulation pulmonaire**, qui part des **artères pulmonaires** et vascularise les poumons ; et (2) la « **grande** » **circulation systémique**, qui part de l'**aorte** et fournit le sang au reste de l'organisme.

Dans le Chapitre 13, **Appareil respiratoire** :

1. Vous découvrirez l'organisation histologique des **voies aériennes** — fosses nasales, nasopharynx, larynx, trachée, bronches et bronchioles — et de leurs **segments respiratoires** — bronchioles respiratoires, canaux alvéolaires, sacs alvéolaires et alvéoles. L'objet essentiel de l'appareil respiratoire est de permettre la survie de la cellule en lui fournissant de l'oxygène et en éliminant le dioxyde de carbone.
2. Vous étudierez les composants d'un **lobule respiratoire** et d'un **acinus respiratoire.**
3. Vous apprendrez à identifier les constituants de la **barrière respiratoire air-sang.**

Dans le Chapitre 14, **Appareil urinaire** :

1. Vous découvrirez que l'organisation du parenchyme rénal et la structure et la fonction du **tubule urinifère** dépendent étroitement de la vascularisation du rein.
2. Vous apprendrez que **le néphron est un composant du tubule urinifère**.
3. Vous apprendrez également à identifier les constituants de la **barrière de filtration glomérulaire.**
4. Vous associerez structure et fonction en analysant le rôle du **système rénine-angiotensine-aldostérone.**

12. SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE

Caractères généraux du système cardiovasculaire

Le système cardiovasculaire est un système continu et complètement clos de tubes endothéliaux. Sa fonction générale est de perfuser les lits capillaires apportant du sang frais à tous les organes selon une gamme restreinte de pressions hydrostatiques. Les besoins fonctionnels locaux déterminent la nature structurale de la paroi qui entoure ces tubes endothéliaux.

La circulation est divisée en **circulation systémique** ou **périphérique** et en **circulation pulmonaire**.

Les artères transportent du sang à haute pression et possèdent des parois musculaires épaisses (Figure 12-1). Les veines sont des conduits ramenant le sang des tissus vers le cœur. La pression du système veineux est très basse et les parois veineuses sont fines.

Il existe des variations de la pression sanguine entre les différentes parties du système cardiovasculaire (voir Figure 12-1). Du fait que le cœur envoie en permanence du sang dans l'aorte de manière pulsatile, la pression aortique est élevée (environ 100 mm Hg) et la pression artérielle varie entre un **niveau systolique** de 120 mm Hg et un **niveau diastolique** de 80 mm Hg.

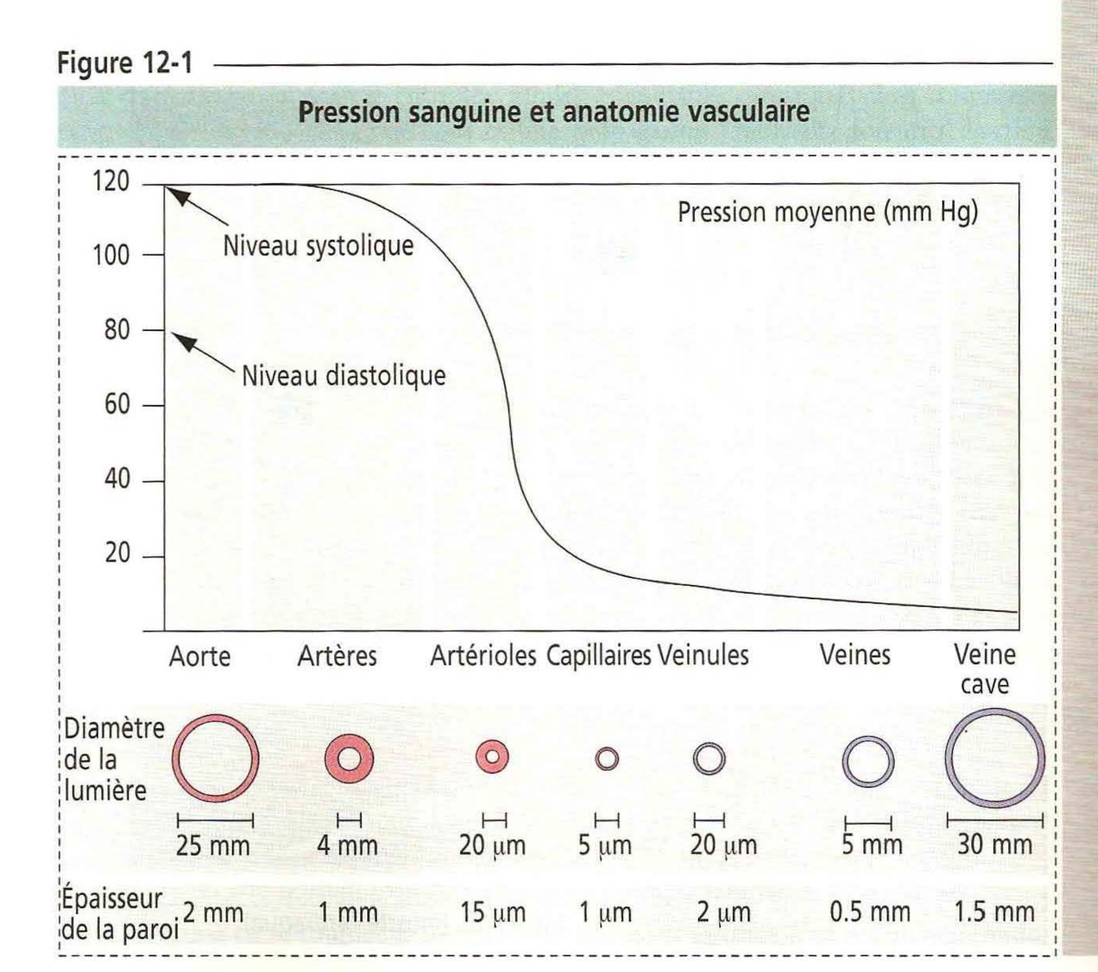
Comme le sang circule à travers la circulation systémique, sa pression atteint la valeur la plus basse (0 mm Hg) lorsqu'il revient dans l'oreillette droite par la veine cave supérieure. Dans les capillaires, la pression est d'environ 35 mm Hg à l'extrémité artériolaire et plus basse (10 mm Hg) à l'extrémité veineuse. Bien que la pression des artères pulmonaires soit pulsatile, comme dans l'aorte, la pression systolique y est inférieure (environ 25 mm Hg) ainsi que la pression diastolique qui est de 8 mm Hg. Dans les capillaires pulmonaires, la pression n'est que de 7 mm Hg alors qu'elle est de 25 à 35 mm Hg dans le lit capillaire de la circulation systémique.

Cœur

Le cœur est un tube endothélial présentant des replis, dont la paroi est épaissie du fait de sa fonction de pompe régulatrice. Le cœur est le principal responsable de la détermination de la pression sanguine systémique.

Figure 12-1

Pression sanguine et anatomie vasculaire



La paroi cardiaque est constituée de trois couches :

1. L'**endocarde**, formé d'un **revêtement endothélial** et d'un **tissu conjonctif sous-endothélial**.

2. Le **myocarde**, un syncytium fonctionnel de fibres musculaires cardiaques striées formant trois types essentiels de muscle cardiaque : le **muscle auriculaire**, le **muscle ventriculaire** et des **fibres musculaires spécialisées excitatrices** et **conductrices**.

3. L'**épicarde**, une surface soumise à de faibles frottements revêtue d'un **mésothélium** en contact avec l'espace séreux péricardique.

Le cœur est composé de deux syncytiums de fibres musculaires : (1) le **syncytium atrial**, formant la paroi des deux oreillettes ; et (2) le **syncytium ventriculaire** formant la paroi des deux ventricules. Les oreillettes et les ventricules sont séparés par un **tissu conjonctif fibreux** entourant les orifices valvulaires qui les font communiquer.

Système de conduction du cœur

Le cœur est doté de deux systèmes de conduction spécialisés :

1. Le **nœud sinusal**, ou **nœud sino-atrial** (S-A), qui génère les impulsions provoquant les contractions rythmiques du muscle cardiaque.

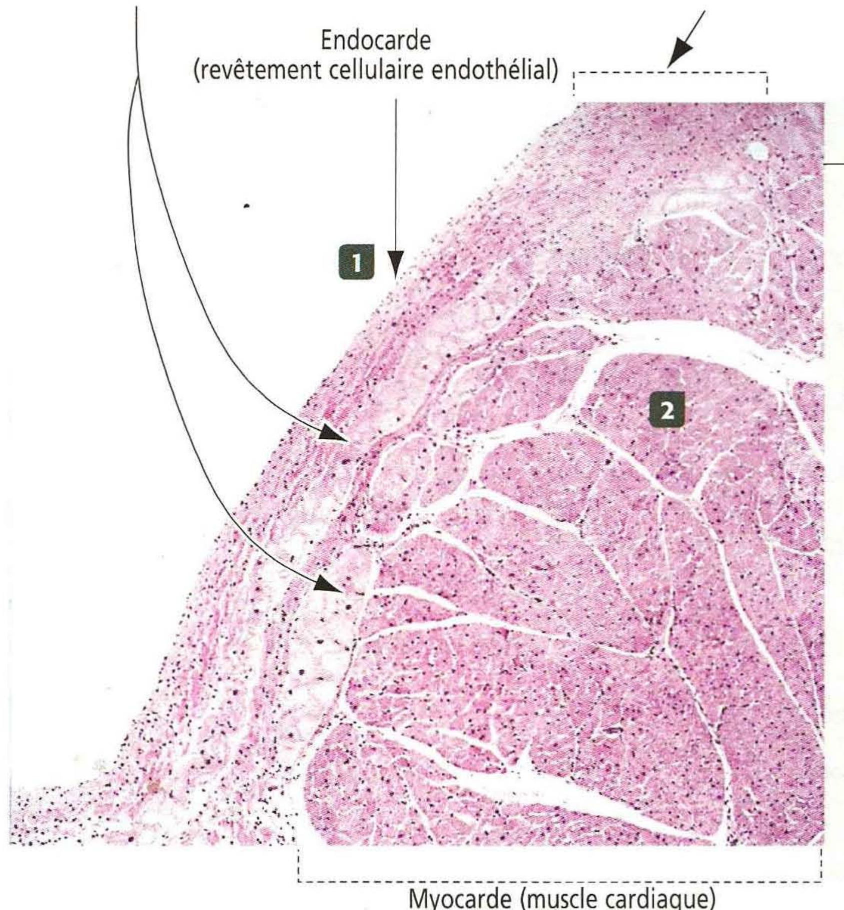
2. Un **système de conduction** spécialisé, constitué d'un **réseau internodal**, conduisant l'impulsion du nœud S-A au nœud atrio-ventriculaire (A-V) ; du **nœud A-V** dans

Figure 12-2

Le cœur : fibres de Purkinje

Les **fibres de Purkinje** sont des faisceaux de fibres cardiaques conductrices qui s'étendent depuis le nœud atrio-ventriculaire. On les trouve sous l'endocarde revêtant le septum interventriculaire. Les fibres de Purkinje se distinguent des cardiocytes ordinaires par leur **localisation**, leur **grande taille** et la **faible coloration de leur cytoplasme** (contenant du glycogène).

La **couche de tissu conjonctif sous-endocardique** est constituée de fibres de collagène et élastiques synthétisées par des fibroblastes. Cette couche contient de petits vaisseaux sanguins, des nerfs et des faisceaux du système de conduction (**fibres de Purkinje**). La couche sous-endocardique n'existe ni au niveau des muscles papillaires, ni au niveau des cordages tendineux qui s'insèrent sur l'extrémité libre des valves mitrale et tricuspide.



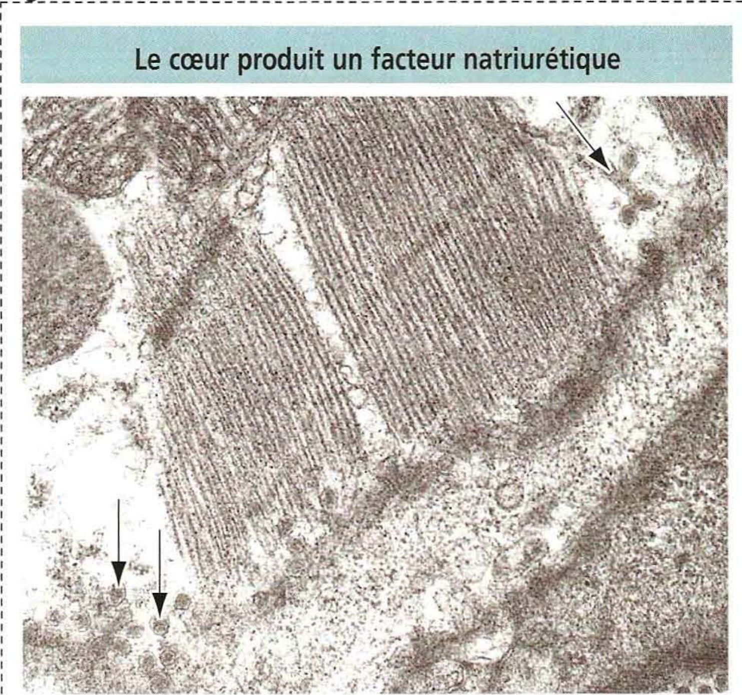
Le cœur

La paroi du cœur comprend trois couches :
1 L'**endocarde**, équivalent de l'intima des vaisseaux sanguins.
2 Le **myocarde**, en continuité avec la média des vaisseaux sanguins.
3 L'**épicarde**, analogue à l'adventice des vaisseaux sanguins (non représenté sur l'illustration).

Le myocarde est constitué de trois types de cellules :
1. Des **cardiocytes contractiles**, qui se contractent pour pomper le sang à travers la circulation.
2. Des **cardiocytes myoendocrines**, produisant le facteur atrial natriurétique.
3. Des **cardiocytes nodaux**, spécialisés dans le contrôle de la contraction rythmique du cœur. Ces cellules se localisent dans : (1) le **nœud sino-atrial**, à la jonction de la veine cave supérieure avec l'oreillette droite et (2) le **nœud atrio-ventriculaire**, situé sous l'endocarde des septums interauriculaire et interventriculaire.

Figure 12-3

Le cœur produit un facteur natriurétique



Les cardiocytes auriculaires contiennent des granulations de stockage limitées par une membrane ainsi qu'un appareil de Golgi et un réticulum endoplasmique rugueux plus développés que ceux de leurs homologues ventriculaires. La densité de ces granulations dans les cellules auriculaires peut être perturbée par des variations de l'absorption de sodium et d'eau.
Les granulations cellulaires auriculaires (flèches) contiennent une hormone polypeptidique puissante, appelée **facteur atrial natriurétique (ANF)** qui stimule la diurèse (Gr. *diourein*, uriner) et la natriurèse (Lat. *natrium*, sodium + Gr. *diourein*). L'ANF permet également le relâchement du muscle cardiovasculaire en s'opposant aux actions de la **vasopressine** (un polypeptide libéré par la neurohypophyse) et de l'**angiotensine II** (un peptide dérivé du catabolisme de l'**angiotensinogène** — protéine produite par le foie et libérée dans le sang systémique — induit par la **rénine**). L'ANF empêche la réabsorption de sodium et d'eau provoquant une **hypervolémie** (augmentation anormale du volume du fluide en circulation dans l'organisme) et une hypertension pouvant aboutir à une insuffisance cardiaque. L'augmentation de la pression à travers la paroi auriculaire semble être le principal stimulus de la libération d'ANF sous forme de prohormone. Dès sa sortie de la cellule auriculaire, la prohormone ANF subit une coupure enzymatique rapide pour produire la principale forme circulante d'ANF.

lequel l'influx auriculaire est délayé avant d'atteindre les ventricules ; le **faisceau atrio-ventriculaire** qui conduit l'impulsion des oreillettes aux ventricules ; et les **faisceaux gauche et droit des fibres de Purkinje** conduisant l'impulsion vers l'ensemble des ventricules (Figure 12-2).

Lorsqu'elles sont étirées, les cellules musculaires cardiaques de l'oreillette (cardiocytes auriculaires) sécrètent un peptide appelé **facteur atrial natriurétique** (Figure 12-3) qui stimule à la fois la diurèse et l'excrétion urinaire de sodium (natriurèse) en augmentant le débit de filtration glomérulaire. Par ce mécanisme, le volume sanguin est réduit et la distension des cardiocytes atriaux est soulagée.

Histologiquement (voir Figure 7-14 dans le Chapitre 7, Muscle), les cellules musculaires cardiaques individuelles ont un noyau central et sont reliées entre elles par des stries scalariformes. La présence de jonctions communicantes dans le segment longitudinal des stries scalariformes entre les cellules musculaires cardiaques ainsi connectées permet une libre diffusion des ions et une propagation rapide du potentiel d'action d'une cellule à l'autre. La résistance électrique est basse car les jonctions communicantes court-circuitent les composants **transversaux** des stries scalariformes (**jonctions adhérentes** et **desmosomes**).

Différences entre fibres musculaires cardiaques et fibres de Purkinje

Les **fibres de Purkinje** cheminent **sous l'endocarde** en recouvrant les deux côtés du septum interventriculaire (voir Figure 12-2). On peut les distinguer des fibres musculaires cardiaques car elles contiennent un **nombre réduit de myofibrilles situées à la périphérie de la fibre** et ont un **plus gros diamètre** ; de plus, elles donnent une réaction positive à l'**acétylcholinestérase** et contiennent beaucoup de **glycogène**. Les fibres de Purkinje perdent ces caractéristiques structurales lorsqu'elles fusionnent avec les fibres musculaires cardiaques. Comme ces dernières, les fibres de Purkinje sont striées et sont unies entre elles par des stries scalariformes atypiques.

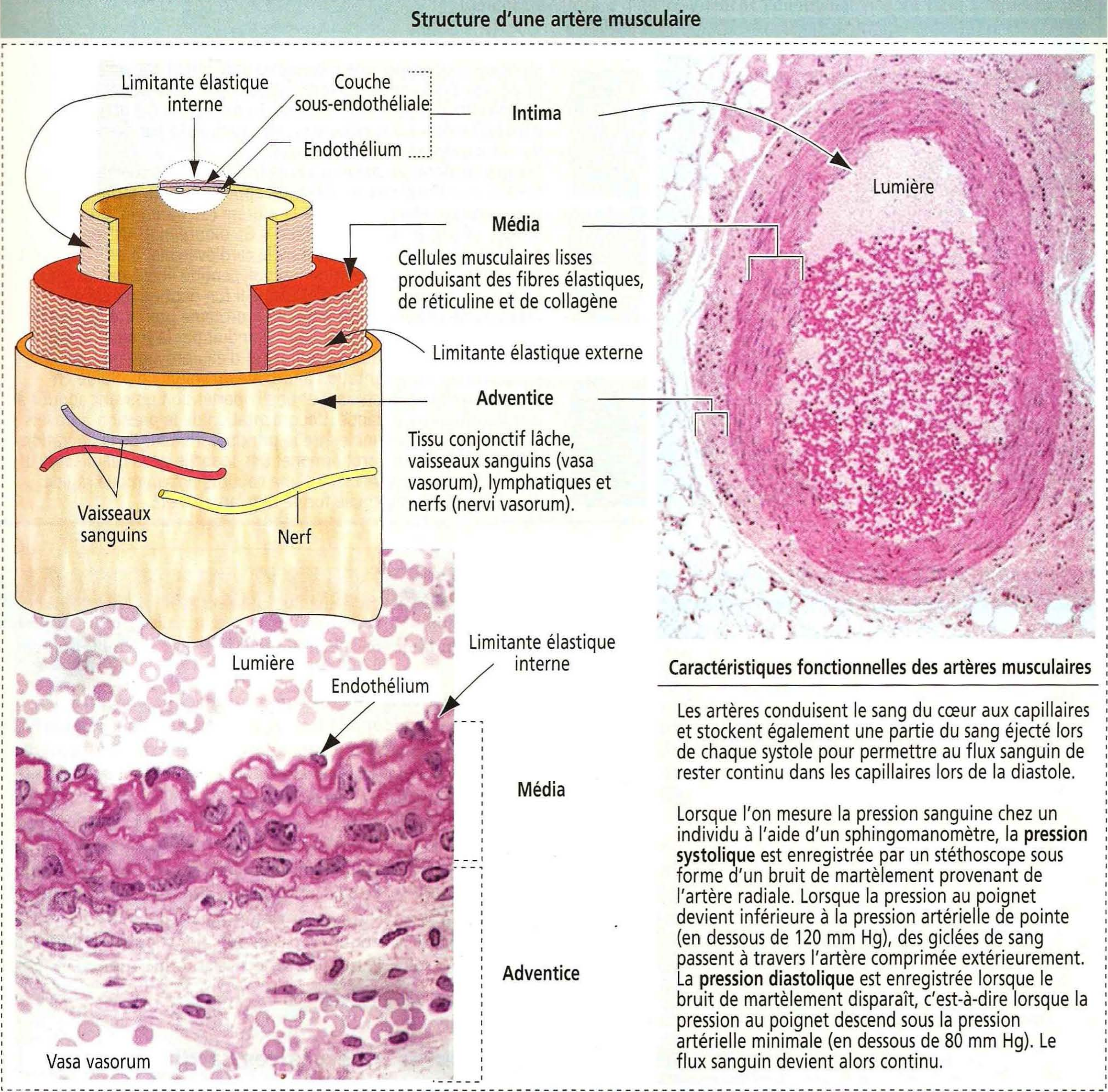
Artères

Les artères conduisent le sang du cœur jusqu'aux capillaires. Elles stockent une partie du sang pompé au cours de chaque systole cardiaque pour assurer un flux continu à travers les capillaires lors de la diastole cardiaque.

Les artères comportent trois **tuniques** principales ou couches (Figure 12-4) :

1. L'**intima** est la tunique la plus interne. Elle est constituée d'un **revêtement endothélial** (en continuité avec l'endocarde, le revêtement interne du cœur), d'une couche

Figure 12-4



Caractéristiques fonctionnelles des artères musculaires

Les artères conduisent le sang du cœur aux capillaires et stockent également une partie du sang éjecté lors de chaque systole pour permettre au flux sanguin de rester continu dans les capillaires lors de la diastole.

Lorsque l'on mesure la pression sanguine chez un individu à l'aide d'un sphingomanomètre, la **pression systolique** est enregistrée par un stéthoscope sous forme d'un bruit de martèlement provenant de l'artère radiale. Lorsque la pression au poignet devient inférieure à la pression artérielle de pointe (en dessous de 120 mm Hg), des giclées de sang passent à travers l'artère comprimée extérieurement. La **pression diastolique** est enregistrée lorsque le bruit de martèlement disparaît, c'est-à-dire lorsque la pression au poignet descend sous la pression artérielle minimale (en dessous de 80 mm Hg). Le flux sanguin devient alors continu.

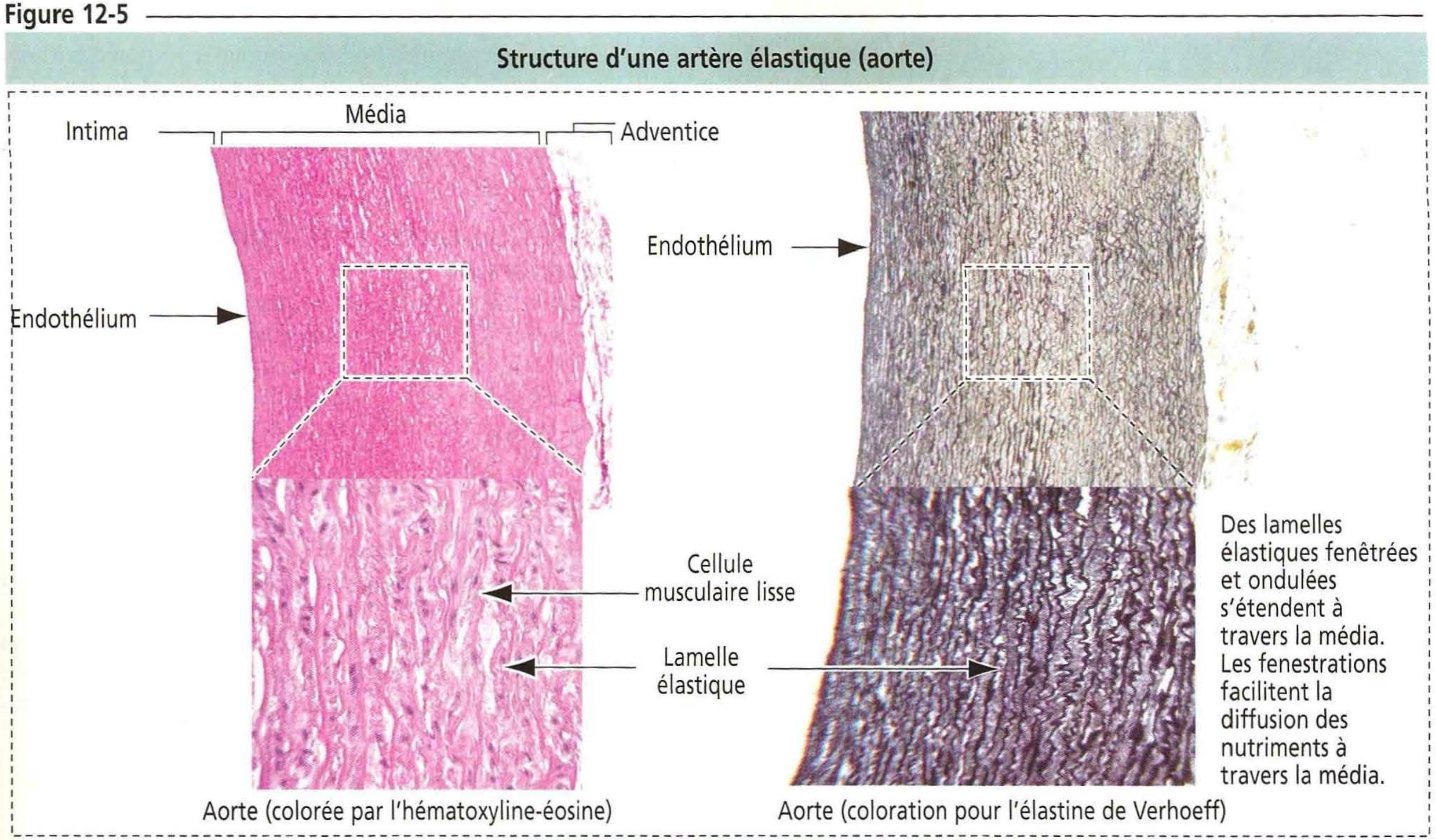
intermédiaire de tissu conjonctif lâche (le **sous-endothélium**) et d'une couche plus externe de fibres élastiques, la **limitante élastique interne**.

2. La **média** est la tunique intermédiaire. Elle est principalement constituée de cellules musculaires lisses entourées d'une quantité variable de fibres de collagène, de matrice extracellulaire et d'un réseau élastique comportant des orifices de forme variable (membranes élastiques fenêtrées — ou perforées).

Les fibres de collagène fournissent un réseau de soutien aux cellules musculaires lisses et limitent la distension de la paroi du vaisseau. Les veines contiennent davantage de collagène que les artères.

3. La tunique externe, ou **adventice**, est la couche externe et est principalement constituée de tissu conjonctif. L'adventice peut être séparée de la média par une limitante élastique externe. L'adventice des gros vaisseaux (artères et veines) contient de petits vaisseaux (**vasa vasorum**) qui pénètrent dans la portion externe de la média pour lui apporter oxygène et nutriments.

Figure 12-5



À partir du cœur vers les capillaires, on peut classer les artères en trois groupes principaux : (1) de **grosses artères élastiques** ; (2) des **artères musculaires de taille moyenne** (voir Figure 12-4) ; et (3) de **petites artères** ou **artérioles**.

Les grosses artères élastiques sont des vaisseaux de conduction

L'**aorte** et ses plus grosses branches (le tronc artériel **brachio-céphalique** et les artères **carotides primitives**, **sous-clavières** et **iliaques primitives**) sont des **artères élastiques** (Figure 12-5). Ce sont des **artères de conduction** car elles conduisent le sang du cœur vers des **artères de distribution** de taille moyenne.

Les grosses artères élastiques ont deux caractéristiques essentielles : (1) Elles reçoivent du cœur du sang à haute pression. (2) Elles doivent assurer une circulation sanguine continue alors que le cœur exerce un mouvement de pompage intermittent. Du fait de leur distension au cours de la systole et de leur relâchement lors de la diastole, les artères élastiques peuvent maintenir un flux sanguin continu en dépit de l'action de pompage intermittent du cœur.

L'**intima** des artères élastiques est constituée d'un endothélium et de tissu conjonctif sous-endothélial.

La **média** contient une grande quantité de **gaines élastiques fenêtrées** ainsi que des faisceaux de cellules musculaires lisses s'infiltrant à travers les étroits espaces situés entre les lamelles élastiques. On trouve des fibres de collagène dans toutes les tuniques mais plus particulièrement dans l'adventice. Nous avons vu dans le Chapitre 4, Tissu conjonctif, que les cellules musculaires lisses peuvent synthétiser **à la fois des fibres élastiques et des fibres de collagène**. On observe des vaisseaux sanguins (**vasa vasorum**), des nerfs (**nervi vasorum**) et des **lymphatiques** dans l'adventice des grosses artères élastiques.

Application clinique : anévrysmes aortiques

Les deux principaux types d'anévrysmes aortiques sont l'**anévrysme syphilitique** (relativement rare de nos jours du fait de la diminution de l'incidence de la maladie ; n.d.t. : et habituellement de siège thoracique) et l'**anévrysme abdominal**. Ce dernier est dû à une faiblesse de la paroi aortique fragilisée par l'athérosclérose (voir Figure 12-14). Les anévrysmes aortiques génèrent des « murmures » liés aux turbulences du sang dans le segment aortique dilaté. La rupture de l'anévrysme en est une complication sévère, mettant en jeu le pronostic vital à très court terme.

Rappelez-vous notre discussion sur le **syndrome de Marfan** (voir Chapitre 4, Tissu conjonctif), une maladie autosomique dominante associant un anévrysme aortique disséquant à des anomalies squelettiques et oculaires due à des mutations du gène de la fibrilline 1. Les fibrillines sont les composants majeurs des fibres élastiques de l'aorte, du périoste et du ligament suspenseur du cristallin.

Les artères musculaires de taille moyenne sont des vaisseaux de distribution

Il existe une transition progressive entre les grosses artères, les artères de taille intermédiaire et les petites artères et artérioles. Les artères de taille moyenne sont des **vaisseaux de distribution**, permettant une distribution sélective du sang aux différents organes en fonction de leurs besoins. Les artères radiale, tibiale, poplitée, axillaire, splénique, mésentérique et intercostales sont des exemples d'artères de taille moyenne. Leur diamètre est d'environ 3 mm ou plus.

L'**intima** est constituée de trois couches : (1) l'**endothélium**, (2) le **sous-endothélium** et (3) la **limitante élastique interne** (voir Figure 12-4).

La limitante élastique interne est une bande fenêtrée de fibres élastiques qui apparaissent souvent plissées sur les coupes de tissu fixées à cause de la contraction de la couche de cellules musculaires lisses (média).

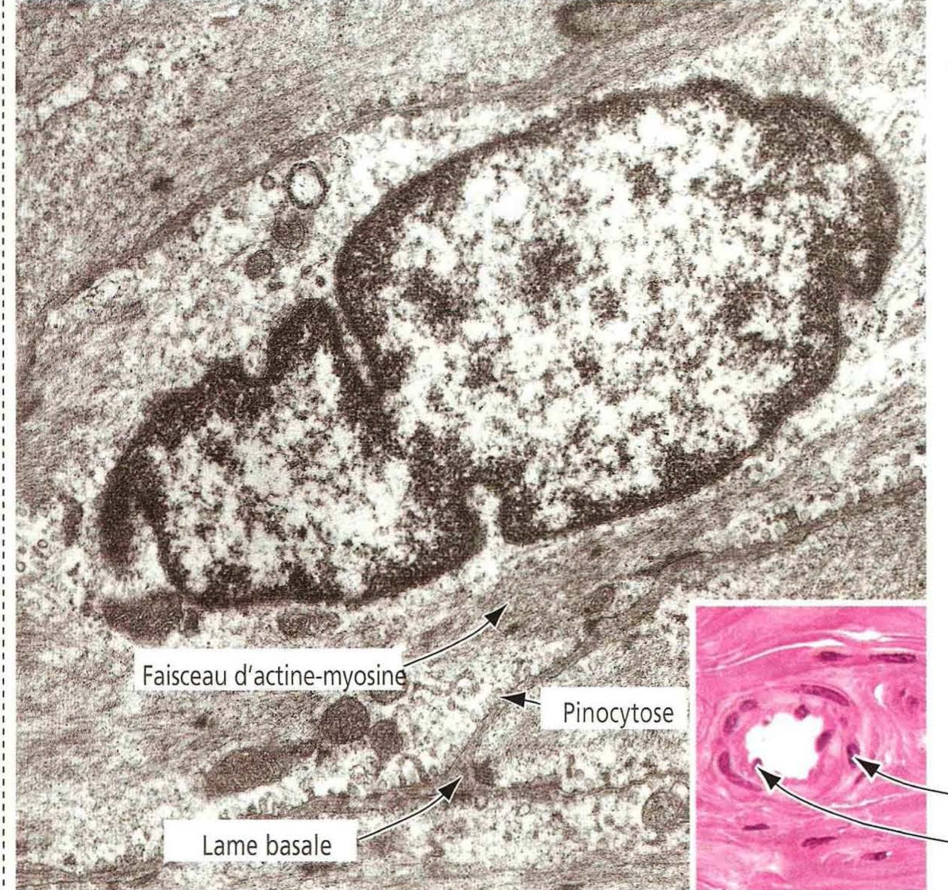
La **média** contient beaucoup moins de composants élastiques et plus de fibres musculaires lisses que dans les grosses artères. Dans les plus gros vaisseaux de ce groupe, on peut observer une **limitante élastique externe** à la jonction entre la média et l'adventice.

Les artérioles sont des vaisseaux de résistance

Les artérioles sont les branches terminales du système artériel. Les artérioles régulent la distribution du sang dans les différents lits capillaires par **vasoconstriction** et **vasodilatation** de régions localisées. Dans les artérioles, il existe une contraction partielle (**tonus**) du muscle lisse vasculaire. Les artérioles ont une structure adaptée à la vasoconstriction et à la vasodilatation car leurs parois contiennent des fibres musculaires lisses à disposi-

Figure 12-6

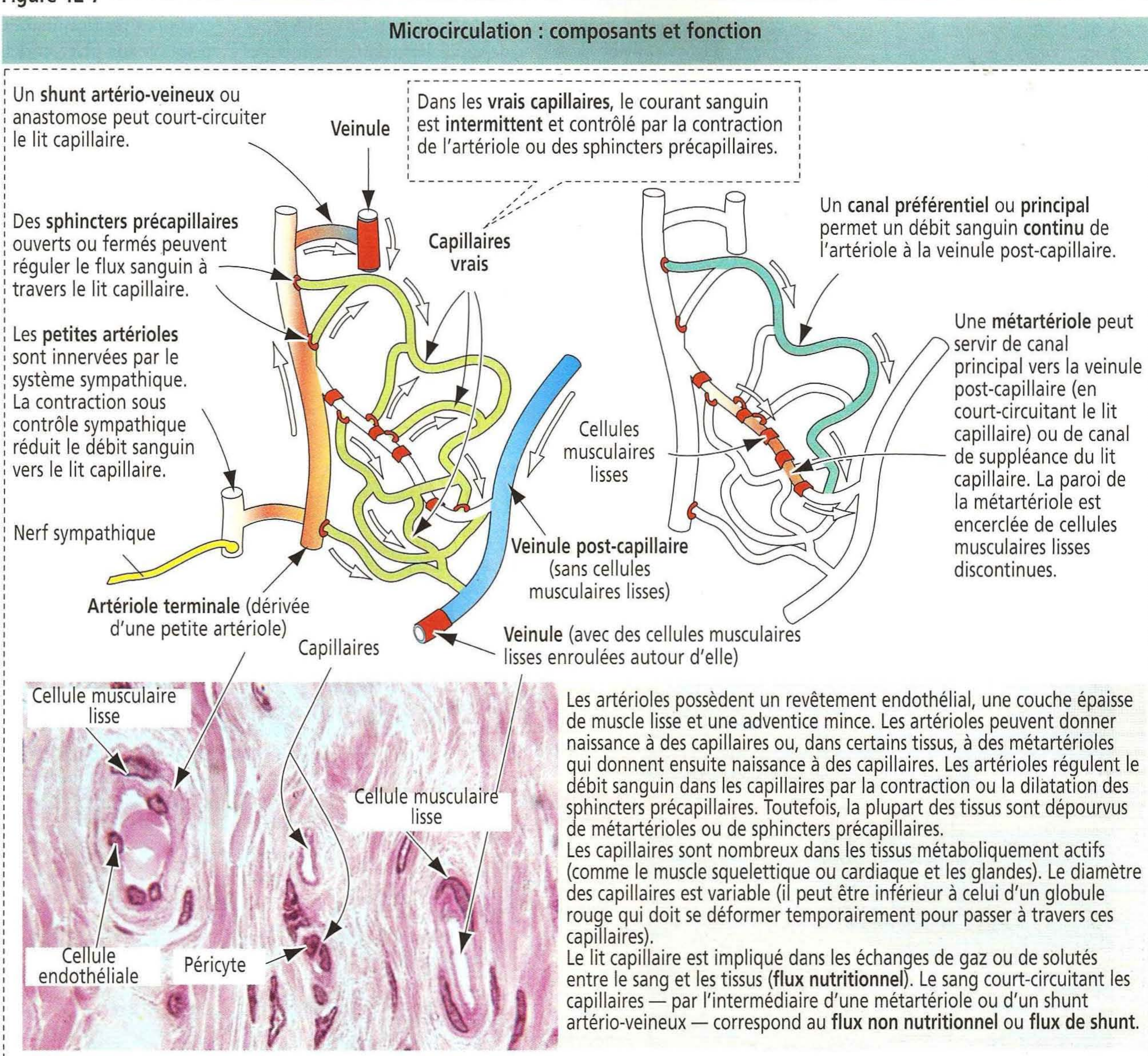
Artérioles : vaisseaux de résistance



Cellules musculaires lisses vasculaires des artérioles

Les cellules musculaires lisses vasculaires jouent un rôle important dans le contrôle de la résistance périphérique totale, dans le tonus artériel et veineux et dans la distribution du sang à travers l'organisme. Le cytoplasme des cellules musculaires lisses vasculaires contient des filaments d'actine et de myosine dont la contraction est contrôlée par le calcium. L'augmentation de la concentration de calcium survient par l'intermédiaire de canaux calciques voltage-dépendants (sous le terme de **couplage électromécanique**) et de canaux calciques récepteurs-dépendants (sous le terme de **couplage pharmacomécanique**). Les deux types de canaux sont présents dans la membrane plasmique. Le calcium peut également être libéré à partir de sites de stockage cytoplasmiques (réticulum endoplasmique). Les cellules musculaires lisses sont dépourvues de troponine.
La constance du flux sanguin dépend d'un **mécanisme myogénique** : les cellules musculaires lisses artériolaires se contractent en réponse à une augmentation de la pression transmurale et se relâchent lorsque la pression diminue.

Figure 12-7



tion circulaire. Les artérioles sont considérées comme des **vaisseaux de résistance** et sont les principales responsables du maintien de la pression sanguine systémique (Figure 12-6).

Le diamètre des artérioles et des petites artères varie de 20 à 130 μm. Du fait de l'étroitesse de leur lumière, ces vaisseaux peuvent se collaber pour produire une forte résistance au courant sanguin. L'**intima** possède un endothélium, un sous-endothélium et une limitante élastique interne. La **média** est formée de deux à cinq couches de cellules musculaires lisses concentriques. L'**adventice**, ou tunique externe, contient du tissu collagène lâche qui attache le vaisseau à son environnement.

Le segment situé au-delà de l'artériole proprement dite est la **métartériole**, branche terminale du système artériel. Elle est constituée d'une couche de cellules musculaires lisses, souvent **discontinue**, et représente un important régulateur local du débit sanguin.

Les capillaires sont des vaisseaux d'échanges

Les capillaires sont des tubes extrêmement fins formés par une unique couche de **cellules endothéliales** hautement perméables entourées d'une lame basale. Le diamètre d'un capillaire varie de 5 à 10 μm, suffisamment large pour laisser passer un globule rouge et suffisamment fin (0,5 μm) pour laisser diffuser les gaz.

Le **lit microvasculaire**, siège de la **microcirculation** (Figure 12-7) est constitué de l'**artériole terminale** (et **métartériole**), du **lit capillaire** et des **veinules post-capillaires**. Le lit capillaire est formé de capillaires relativement larges (appelés **canaux préférentiels** ou **principaux**), où le débit sanguin est **continu**, et de petits capillaires, appelés **capillaires vrais** , dans lesquels le débit sanguin est **intermittent**.

La quantité de sang qui pénètre dans le lit microvasculaire est régulée par la contraction des fibres musculaires lisses des **sphincters précapillaires** situés au niveau où les capillaires vrais naissent de l'artériole terminale ou de la métartériole. La circulation

Figure 12-8

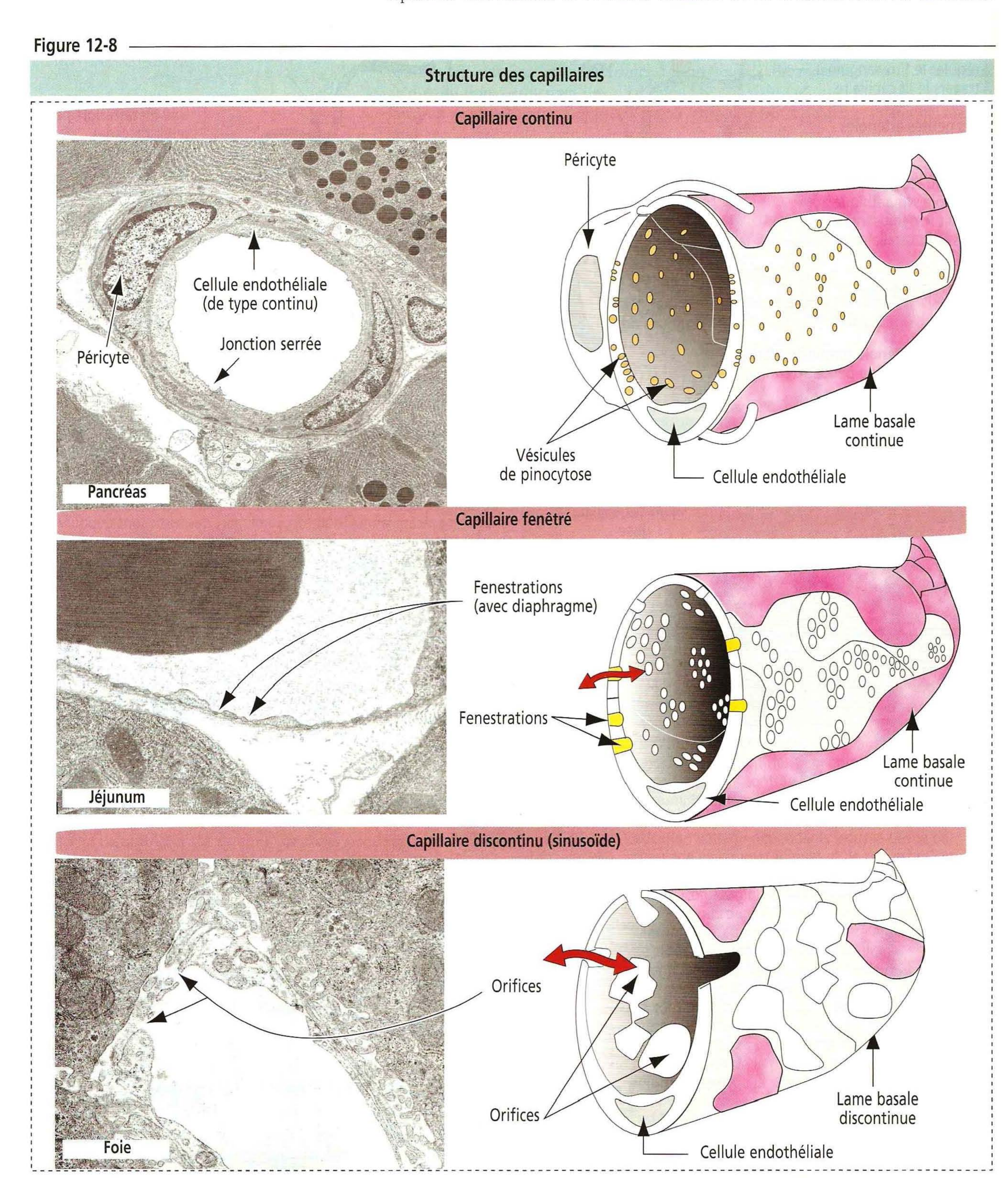
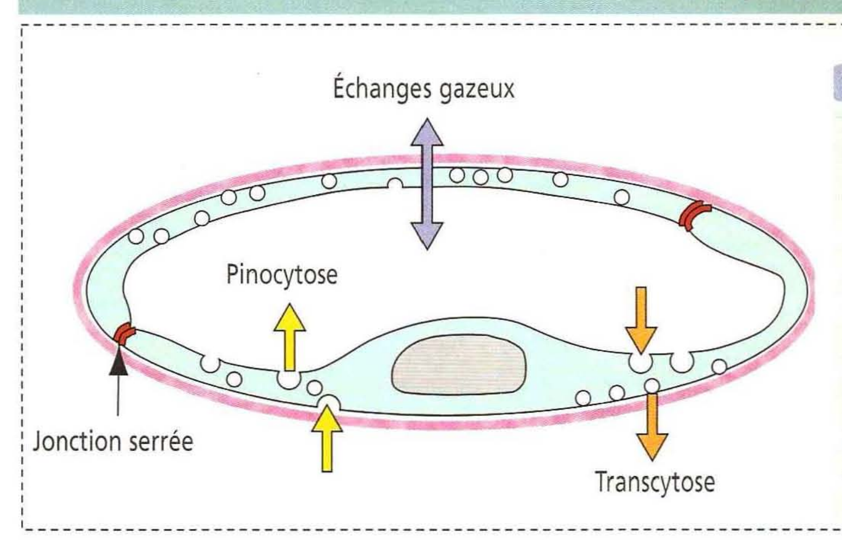


Figure 12-9

Différents types de capillaires

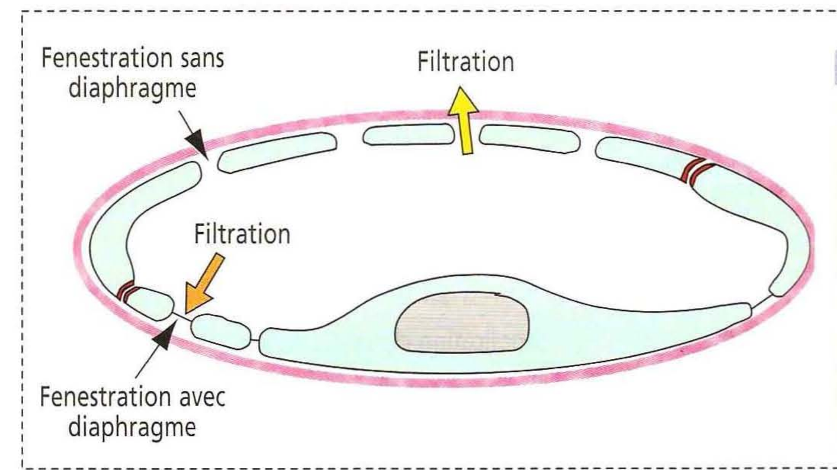


Capillaire continu

Les cellules endothéliales possèdent un cytoplasme continu (complet). On trouve ce type de capillaires dans le muscle, le cerveau, le thymus, l'os, le poumon et d'autres tissus.

Des **cavéoles** et des vésicules transportent les substances à travers le cytoplasme sur un mode bi-directionnel (**transcytose**). Les vésicules intracytoplasmiques sont recouvertes d'une protéine, la **cavéoline**.

La **lame basale** est **continue**. Dans le poumon, la finesse du cytoplasme de la cellule endothéliale permet la diffusion des gaz des alvéoles vers le sang (CO_2) et du sang vers les alvéoles (O_2).

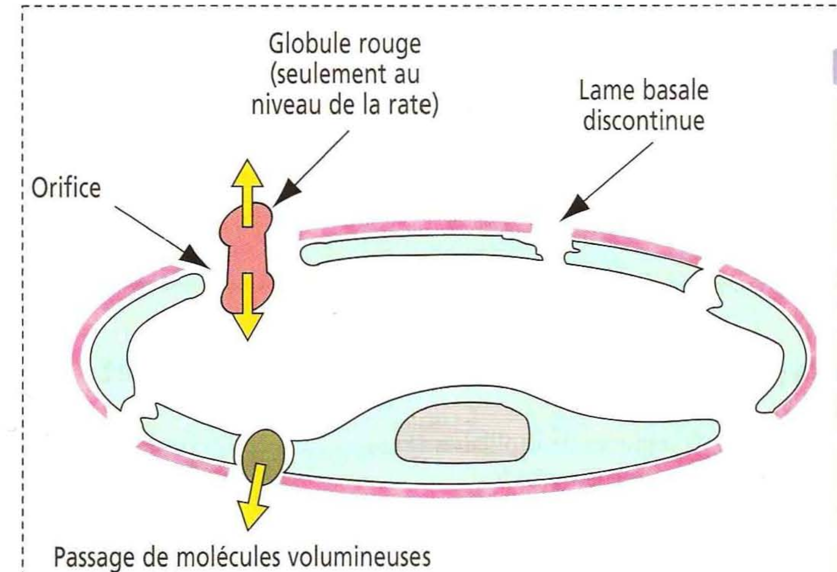


Capillaire fenêtré

La cellule endothéliale possède de nombreuses fenestrations (de 10 à 100 nm de diamètre), **avec** ou **sans diaphragme**. La **lame basale** est **continue**.

On trouve ce type de capillaire dans les tissus siège d'un transport liquidien substantiel (villosités intestinales, plexus choroïdes, procès ciliaires).

Dans les capillaires glomérulaires du rein, on observe une cellule endothéliale fenêtrée soutenue par une lame basale beaucoup plus épaisse.



Capillaire discontinu

Dans les capillaires discontinus, les orifices sont plus grands que dans les capillaires fenêtrés. La **lame basale** est **discontinue**. Les orifices des sinusoïdes du foie sont plus larges que ceux des capillaires discontinus. La lame basale est fragmentée et souvent absente.

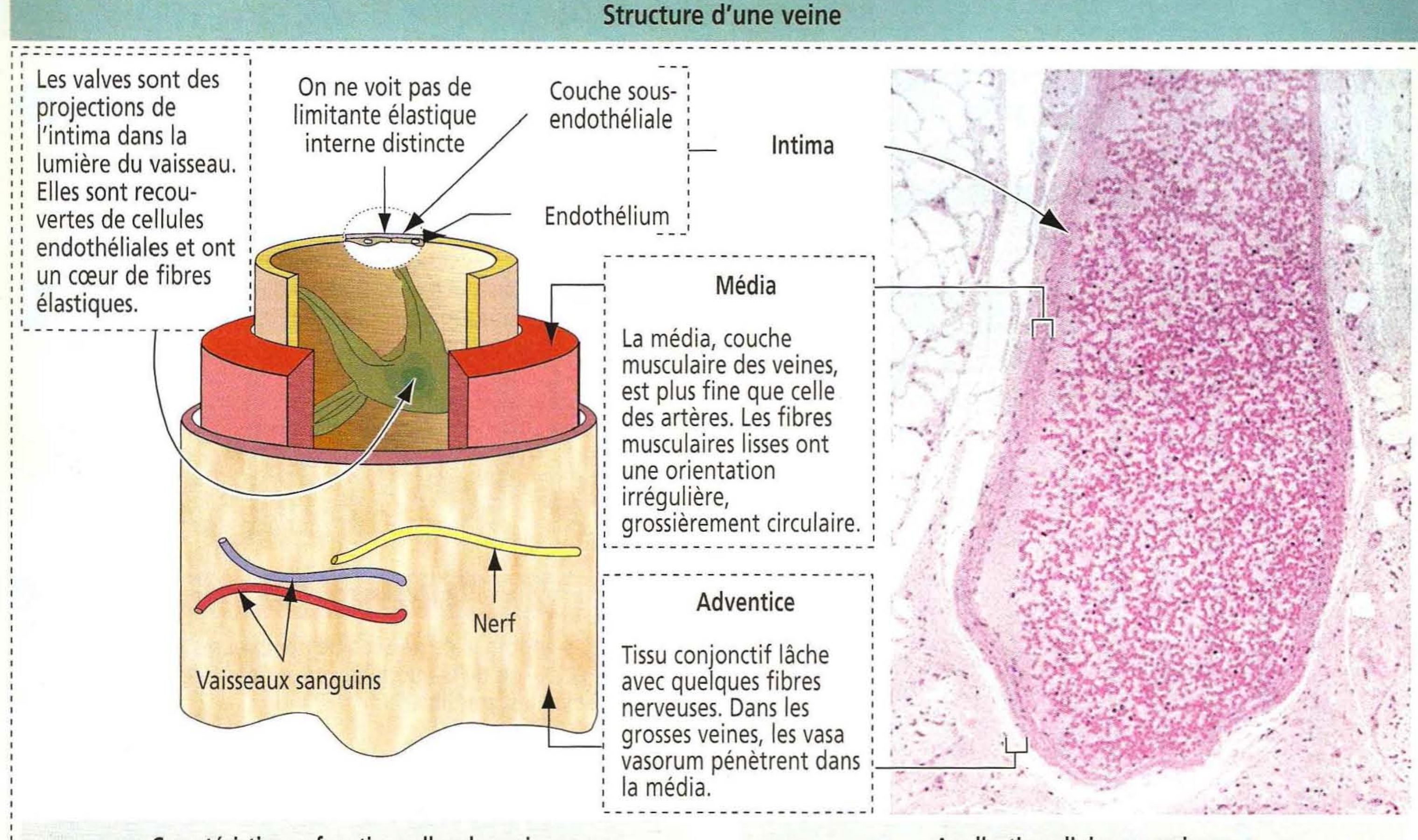
Dans la rate, les cellules endothéliales sont allongées et bombent dans la lumière. La **lame basale**, **incomplète**, est entourée de fibres de réticuline. Les cellules sanguines peuvent passer aisément à travers les parois des sinus spléniques (voir Figure 10-25 dans le Chapitre 10, Système immunitaire).

capillaire peut être court- circuitée par des canaux (**canaux de traverse**) reliant les artérioles terminales aux veinules post-capillaires.

Lorsque les besoins fonctionnels diminuent, la plupart des sphincters précapillaires se ferment, refoulant le courant sanguin dans les canaux principaux. Les **shunts artério-veineux**, ou anastomoses, sont des connections directes entre les artérioles et les veinules post-capillaires court-circuitant le lit microvasculaire.

La disposition tridimensionnelle de la microvascularisation varie d'un organe à l'autre. Les conditions tissulaires locales (concentration en nutriments, en métabolites et autres substances) peuvent contrôler localement le débit sanguin dans de petites portions d'une région tissulaire.

Figure 12-10



Caractéristiques fonctionnelles des veines

Les veines sont des vaisseaux de forte capacité qui contiennent environ 70 % du volume sanguin total.

Contrairement aux artères, la média ne contient que quelques faisceaux de cellules musculaires lisses associées à des fibres de réticuline et élastiques.

Bien que les veines des extrémités aient une activité vasomotrice intrinsèque, le transport de retour du sang vers le cœur dépend de forces extérieures produites par la contraction des muscles squelettiques environnants et des valves qui préviennent le reflux.

Application clinique : varices

Les varices résultent d'une faiblesse intrinsèque de la média due à une augmentation de la pression intraluminale ou à des déficiences de la structure et de la fonction des valves qui entravent le retour du sang veineux vers le cœur.

Bien que les varices puissent s'observer dans n'importe quelle veine de l'organisme, elles sont plus fréquentes au niveau des veines saphènes des jambes, des veines de la région ano-rectale (**hémorroïdes**), des veines du bas œsophage (**varices œsophagiennes**) et des veines du cordon spermatique (**varicocèle**).

Les trois types de capillaires : continus, fenêtrés et discontinus

Il existe trois types morphologiques de capillaires (Figures 12-8 et 12-9) : les capillaires **continus**, **fenêtrés** et **discontinus** (**sinusoïdes**).

Les **capillaires continus** sont limités par un endothélium pavimenteux simple continu et une lame basale. On peut trouver des **péricytes** entre l'endothélium et la lame basale. Les péricytes sont des cellules non différenciées qui ressemblent à des cellules musculaires lisses modifiées et qui se répartissent au hasard, en étroit contact avec la lame basale. Les cellules endothéliales sont unies par des jonctions serrées et le transport des fluides et des solutés est assuré par des **cavéoles** et des **vésicules de pinocytose**. On trouve des capillaires continus dans le cerveau, le muscle, la peau, le thymus et le poumon.

Les **capillaires fenêtrés** possèdent des **pores**, ou **fenestrations**, avec ou sans **diaphragme**. Les capillaires fenêtrés avec diaphragme s'observent dans l'intestin, les glandes endocrines et autour des tubules rénaux. Les capillaires fenêtrés sans diaphragme sont caractéristiques du glomérule rénal. Dans ce cas particulier, la lame basale constitue une importante barrière de diffusion, comme nous le verrons dans le Chapitre 14, Appareil urinaire.

Les **capillaires discontinus** sont caractérisés par un revêtement endothélial et une lame basale incomplets, avec des **orifices** ou des **brèches** entre et à l'intérieur des cellules endothéliales.

On trouve des capillaires discontinus et des sinusoïdes là où une étroite relation entre le sang et le parenchyme est nécessaire (dans le foie et la rate, par exemple).

Les veines sont des vaisseaux de grande capacité et servent de réservoirs

Le système veineux commence là où se termine le lit capillaire par une **veinule post-capillaire** dont la structure ressemble à celle des capillaires continus mais avec une lumière plus large. Les veinules post-capillaires, site préféré des cellules sanguines pour migrer dans les tissus selon un processus appelé **diapédèse** (Gr. *dia*, à travers ; *pedan*, sauter), sont des tubes de cellules endothéliales soutenues par une lame basale et une adventice de fibres de collagène et de fibroblastes.

Dans les tissus lymphatiques, les cellules endothéliales sont plus hautes. **Les veinules à endothélium haut sont associées au mécanisme du *homing* des lymphocytes dans les organes lymphoïdes** (voir Chapitre 10, Système immunitaire).

Les veinules post-capillaires convergent pour former les **veinules musculaires** qui fusionnent pour former les **veinules collectrices**, aboutissant à une série de **veines** de diamètre progressivement croissant.

Les veines ont une paroi relativement fine par rapport aux artères de même calibre (Figure 12-10). La haute capacité des veines peut être attribuée à la capacité de distension de leur paroi (**vaisseaux compliants**), et le volume de sang contenu est de ce fait important par rapport au volume des veines. Une petite augmentation de la pression intraluminale se traduit par une forte augmentation du volume de sang contenu.

Comme les artères, les veines sont constituées de tuniques. Cependant, la distinction entre la média et l'adventice est souvent peu évidente. La lumière est bordée par un endothélium et une lame basale sous-jacente. **On n'observe pas de limitante élastique interne distincte.**

La **tunique musculaire**, ou **média**, est plus fine, et les cellules musculaires lisses ont une orientation irrégulière, grossièrement circulaire. On observe une orientation longitudinale dans la veine iliaque, la veine brachio-céphalique, les veines caves supérieure et inférieure, la veine porte et la veine rénale.

Figure 12-11

L'origine en « sac borgne » des capillaires lymphatiques

Des **filaments d'ancrage** attachent les cellules endothéliales des capillaires lymphatiques au tissu conjonctif environnant pour empêcher leur lumière de se collaber.

Les **capillaires lymphatiques** ont un contour irrégulier, un revêtement cellulaire endothélial lâche dépourvu de jonctions serrées et ne contiennent pas de globules rouges dans leur lumière. Comparez l'épaisseur de la paroi du capillaire lymphatique avec celle de la paroi des artérioles. La lumière des artérioles contient des globules rouges.

Comment la lymphe circule-t-elle ?

Par contraction intrinsèque
Lorsque les lymphatiques collecteurs ou les plus gros vaisseaux lymphatiques sont remplis de lymphe, le muscle lisse de leur paroi se contracte. **Chaque segment du vaisseau lymphatique situé entre deux valvules successives se comporte comme une pompe automatique** : lorsque le segment est rempli de lymphe, la paroi se contracte, la valvule s'ouvre et la lymphe s'écoule dans le segment suivant. Ce mécanisme se répète sur toute la longueur du vaisseau lymphatique jusqu'à ce que le liquide se soit totalement écoulé.

Par contraction extrinsèque
Outre le mécanisme de contraction intrinsèque, des facteurs extrinsèques comme la **contraction des muscles environnants** au cours de l'exercice physique, les pulsations artérielles et la compression des tissus par des forces extérieures à l'organisme compriment le vaisseau lymphatique et provoquent un pompage. Lorsque le drainage lymphatique ne peut se faire, le fluide en excès s'accumule dans les espaces tissulaires (**œdème**).

L'**adventice** est constituée de fibres de collagène, de fibroblastes et de quelques fibres nerveuses. Dans les grosses veines, des vasa vasorum pénètrent dans la paroi.

Les veines se caractérisent par la présence de **valvules** empêchant le reflux du sang. Une valve est une expansion de l'intima dans la lumière, recouverte de cellules endothéliales et renforcée par des fibres élastiques et de collagène (n.d.t. : une valvule est formée de valves).

Vaisseaux lymphatiques

Les **capillaires lymphatiques** constituent des réseaux dans les espaces tissulaires et commencent sous forme de tubes dilatés dont l'extrémité est fermée (tubes borgnes), près des capillaires sanguins (Figure 12-11). Les capillaires lymphatiques collectent le fluide tissulaire, la **lymphe.** Les contractions musculaires ouvrent des espaces entre les cellules endothéliales lymphatiques, **dépourvues de jonctions serrées**, permettant le passage de protéines (albumine) et de molécules volumineuses qui regagnent ensuite la circulation sanguine, par pression tissulaire, via deux troncs principaux : (1) le volumineux **canal thoracique** à gauche et (2) le **canal lymphatique droit** plus petit.

Les ganglions lymphatiques sont répartis tout au long du trajet des vaisseaux lymphatiques pour filtrer la lymphe avant qu'elle n'atteigne les canaux thoracique et lymphatique droit. Un total de 2 à 3 litres de lymphe est produit chaque jour.

La paroi d'un **capillaire lymphatique** est constituée d'une seule couche de cellules endothéliales **dépourvue de lame basale continue.** Des faisceaux de filaments amarrent l'endothélium au tissu conjonctif environnant. **On trouve des capillaires lymphatiques dans la plupart des tissus, excepté au niveau du cartilage, de l'os, des épithéliums, du système nerveux central, de la moelle osseuse et du placenta.**

Les **vaisseaux lymphatiques les plus gros** possèdent trois couches, analogues à celles des petites veines, mais une lumière plus large.

L'**intima** est constituée d'un endothélium et d'une fine couche sous-endothéliale de tissu conjonctif.

Figure 12-12

Le glomérule et les systèmes portes

En général, un réseau capillaire s'interpose entre une artériole et une veinule.

Dans le rein, une artériole s'interpose entre deux réseaux capillaires. Une artériole afférente donne naissance à un peloton capillaire, le **glomérule**. Ces capillaires fusionnent pour former une artériole efférente qui donne naissance aux réseaux capillaires (réseau capillaire péritubulaire et vasa recta) entourant les néphrons.

Dans le foie et l'hypophyse, les veines alimentent un réseau capillaire ou sinusoïde très étendu se drainant dans une veine. Cet arrangement est appelé **système porte veineux.**

La **média** contient quelques cellules musculaires lisses disposées de façon concentrique, séparées par des fibres de collagène.

L'**adventice** est un tissu conjonctif contenant des fibres élastiques.

Comme les veines, les vaisseaux lymphatiques possèdent des **valvules**, mais en plus grand nombre. La structure du **canal thoracique** est analogue à celle d'une veine de taille moyenne mais sa couche musculaire (média) est plus développée.

Application clinique : œdème

Un œdème survient lorsque le volume du liquide interstitiel augmente et dépasse les capacités de drainage des vaisseaux lymphatiques, ou en cas de blocage mécanique de l'un d'entre eux. Le tissu sous-cutané peut accumuler du liquide interstitiel, ce qui provoque un œdème cliniquement perceptible.

Chez les patients ayant des lésions étendues des capillaires (grands brûlés), le liquide intravasculaire et les protéines plasmatiques gagnent l'espace interstitiel. L'accumulation de protéines dans le compartiment interstitiel provoque l'augmentation de la pression oncotique, aboutissant à une perte liquidienne supplémentaire liée une force osmotique plus importante à l'extérieur du lit capillaire.

Organisations particulières des capillaires : glomérule et systèmes portes

En général, le sang provenant d'une artériole circule dans un réseau capillaire et se draine dans une veinule. Il existe deux types de systèmes capillaires spécialisés qui diffèrent de cette configuration générale (Figure 12-12) : (1) le **glomérule** et (2) le **système porte**.

Au niveau du rein, une **artériole afférente** se draine dans un réseau capillaire appelé le **glomérule**. Les capillaires glomérulaires fusionnent pour former une **artériole efférente**, qui se ramifie en un autre réseau capillaire appelé **vasa recta**. Les vasa recta entourent les branches de l'anse de Henlé et jouent un rôle important dans la formation de l'urine. Le système glomérulaire est essentiel à la filtration du sang dans le corpuscule rénal (voir Chapitre 14, Appareil urinaire).

Dans le **système porte**, les capillaires intestinaux sont drainés par la veine porte vers le foie. Dans le **foie**, la veine porte se ramifie en sinusoïdes veineux cheminant entre les cordons d'hépatocytes. Le sang circule des sinusoïdes vers une veine collectrice avant de retourner au cœur par la veine cave inférieure.

Il existe un système porte semblable au niveau de l'hypophyse. Des veinules relient le plexus sinusoïdal primaire de l'hypothalamus (éminence médiane) au plexus secondaire du lobe antérieur de l'hypophyse, formant le **système porte hypophysaire**. Ce système transporte les facteurs libérés par l'hypothalamus pour stimuler la sécrétion d'hormones dans le courant sanguin par les cellules de l'hypophyse antérieure.

Régulation du courant sanguin par les cellules endothéliales

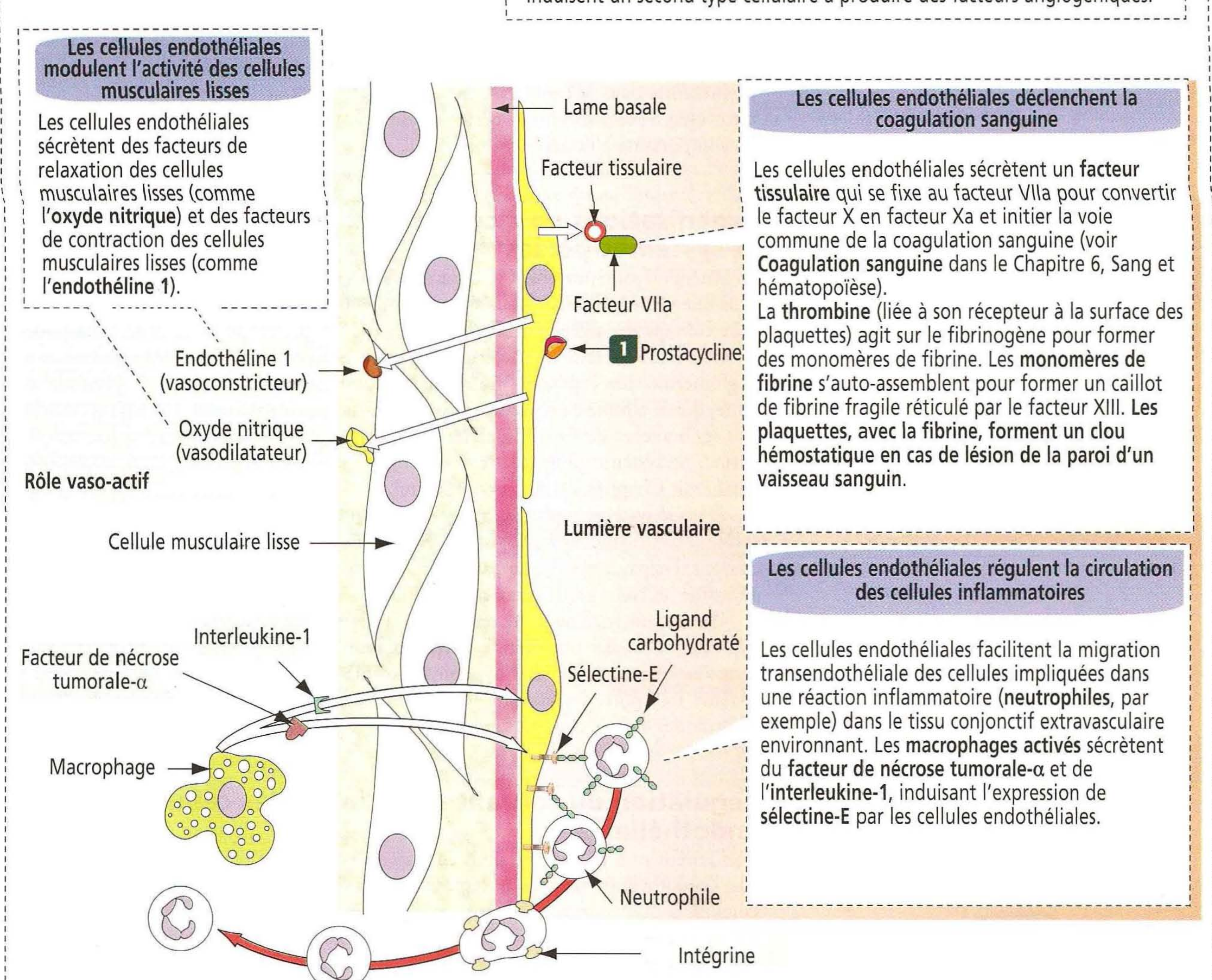
Contrairement à ce que l'on croit en général, on ne peut plus considérer actuellement que l'endothélium n'est qu'un épithélium pavimenteux simple bordant les vaisseaux sanguins. Outre leur capacité de permettre le passage de molécules et de gaz et de retenir les globules rouges et les grosses molécules, les cellules endothéliales produisent des **substances vaso-actives** qui peuvent induire la contraction et le relâchement de la paroi vasculaire musculaire lisse (Figure 12-13).

L'**oxyde nitrique**, synthétisé par les cellules endothéliales à partir de L-arginine après stimulation par l'acétylcholine ou d'autres agents, active la guanylate-cyclase et, de ce fait, la production de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) qui induit le **relâchement** des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire. L'**endothéline 1** est un peptide **vasoconstricteur** très puissant produit par les cellules endothéliales.

La **prostacycline**, synthétisée à partir de l'acide arachidonique sous l'action de la cyclo-oxygénase et de la prostacycline-synthase dans les cellules endothéliales, provoque le relâchement des cellules musculaires lisses vasculaires par l'intermédiaire de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc).

L'endothélium joue un **rôle passif** dans les échanges transcapillaires de solvants et de solutés par **diffusion**, **filtration** et **pinocytose**. La perméabilité des cellules endothéliales capillaires est spécifique du tissu auquel elles appartiennent. Par exemple, les sinusoïdes hépatiques sont plus perméables à l'albumine que les capillaires du glomérule rénal. De plus, il existe une perméabilité topographique. Par exemple, les cellules endothéliales de

Figure 12-13



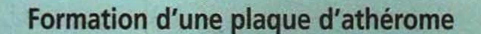
l'extrémité veineuse d'un capillaire sont plus perméables que celles de son extrémité artérielle. Ce sont les veinules post-capillaires qui ont la plus grande perméabilité aux leucocytes.

Application clinique : artériopathies

L'artériosclérose désigne l'épaississement et la perte d'élasticité des parois artérielles. L'artériolosclérose correspond à l'épaississement des parois des **petites artères** et **artérioles,** principalement du rein et du cerveau, et s'associe habituellement à une hypertension ou un diabète.

L'épaississement et le durcissement des parois artérielles liées à l'**athérome** (Gr. *athere*, gruau ; *oma*, tumeur) — une plaque de lipides, de cellules et de tissu conjonctif

Figure 12-14



1 Une lésion de l'endothélium d'une artère — provoquée par une hypercholestérolémie — est suivie par une infiltration de l'espace extracellulaire par des lipoprotéines de faible densité (LDL) riches en cholestérol dans l'intima.

LDL

Adventice

Média (cellules musculaires lisses et lamelles élastiques)

Limitante élastique interne

Espace sous-endothélial constitué de tissu conjonctif et de fibres

2 Les lipides sont captés par des macrophages de l'intima et les fibroblastes de l'espace sous-endothélial prolifèrent.

Macrophage

Fibroblaste

La surface de l'endothélium est lisse mais la région recouvrant l'espace sous-endothélial lésé est bosselée.

3 Les macrophages relarguent les lipides dans l'espace sous-endothélial et les cytokines dérivées des macrophages stimulent la production de collagène par les cellules musculaires lisses en prolifération.

Les macrophages produisent de l'interleukine-1 et du facteur de nécrose tumorale-α pour recruter des leucocytes dans la plaque d'athérome. Ils produisent également des facteurs de croissance qui stimulent la prolifération des cellules musculaires lisses.

Une plaque d'athérome (contenant des lipides) est formée

Des lipides libres s'accumulent dans l'espace sous-endothélial

La limitante élastique interne est interrompue par la plaque d'athérome

Les cellules musculaires lisses qui ont proliféré déposent des fibres de collagène qui compriment les cellules de la média, provoquant leur atrophie.

4 *L'ulcération de la plaque d'athérome favorise la formation de thromboses (formation d'un thrombus contenant de la fibrine et des plaquettes). Ce processus est à l'origine de conséquences gravissimes dans l'artériosclérose coronarienne lorsqu'il aboutit à l'obstruction de la lumière vasculaire, provoquant un infarctus du myocarde ou parfois la mort subite.*

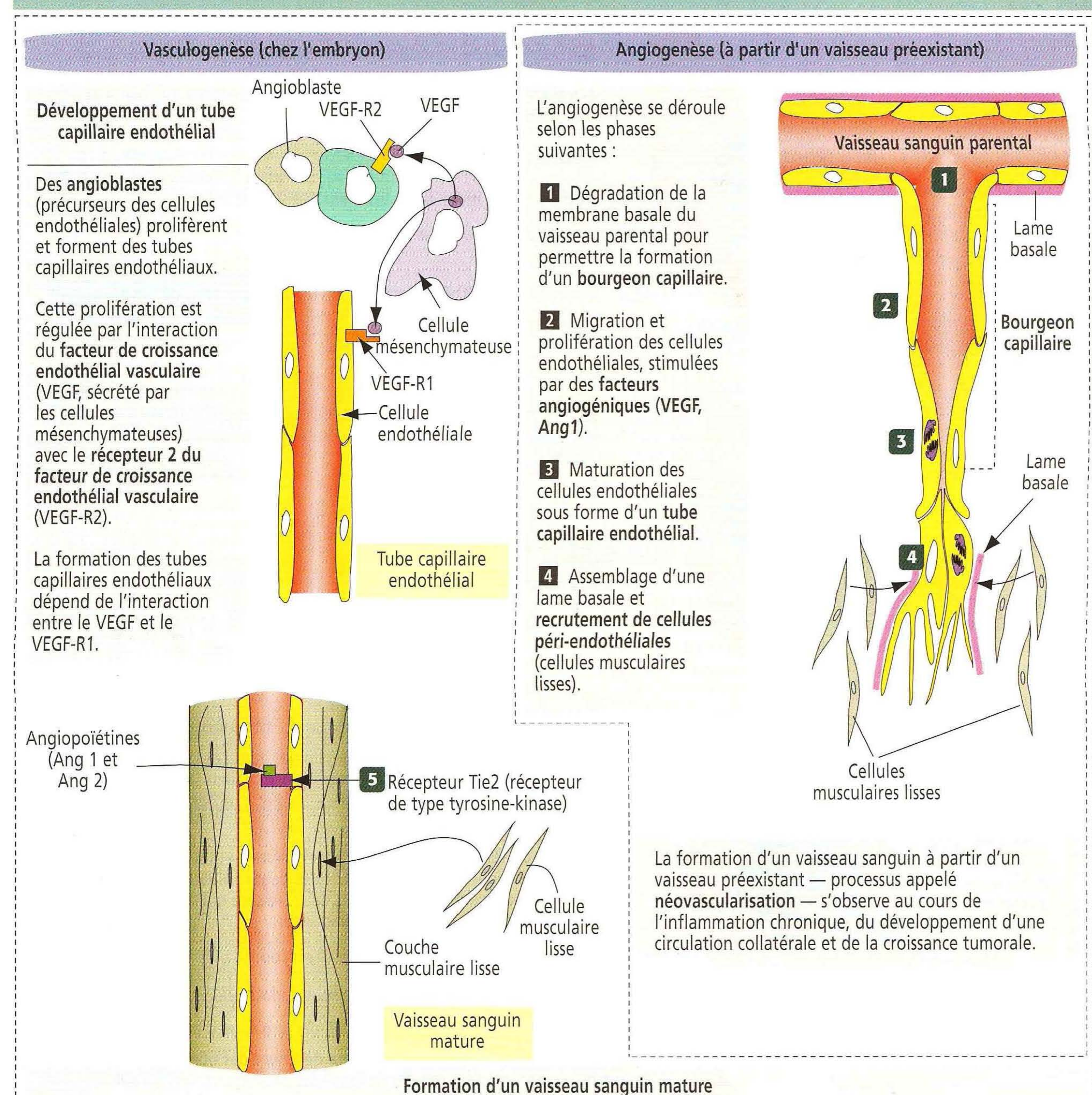
Plaque d'athérome ulcérée

Calcification de la plaque d'athérome

Le collagène — produit par les cellules musculaires lisses — infiltre et remplace les cellules musculaires lisses restantes de la média

Figure 12-15

Angiogenèse



5 L'**angiopoïétine 1** (Ang1) interagit avec le **récepteur Tie2 de la cellule endothéliale** pour recruter des cellules péri-endothéliales à partir des cellules musculaires lisses de gros vaisseaux pour organiser les vaisseaux sanguins matures.

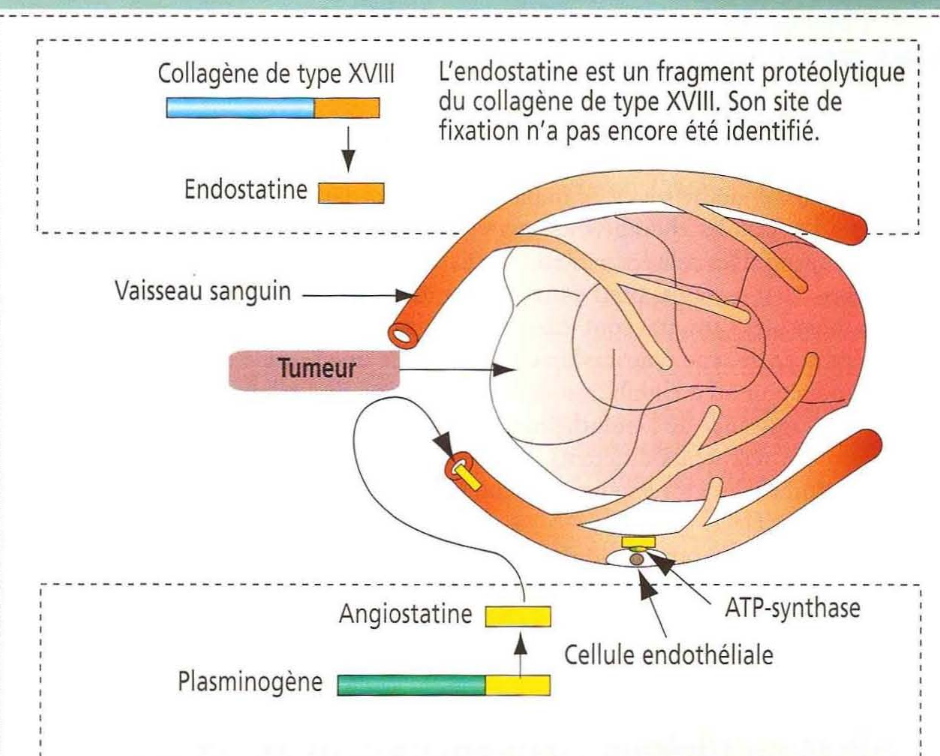
Ang2, une autre angiopoïétine, interagit avec Tie2 pour induire la perte de contact des cellules endothéliales avec la matrice extracellulaire. Ceci se traduit par l'absence de croissance ou la mort des cellules endothéliales. **Le rôle d'Ang2 dans l'angiogenèse tumorale est une cible thérapeutique prometteuse en cancérologie.**

dans l'intima — est appelé **athérosclérose** (Figure 12-14). L'athérosclérose s'observe souvent dans les artères supportant une forte pression. L'athérosclérose n'affecte pas les veines.

L'athérosclérose est corrélée au taux sérique de cholestérol ou de LDL (*low density lipoprotein*). Un déficit génétique du métabolisme lipoprotéique (**hypercholestérolémie**

Figure 12-16

Angiogenèse tumorale



L'angiostatine est un fragment protéolytique du plasminogène.

L'angiostatine circule dans le sang et se fixe aux sous-unités α et β de l'ATP-synthase à la **surface des cellules endothéliales**. L'ATP-synthase n'est normalement présente que dans les mitochondries.

Une fois fixée, l'angiostatine a le pouvoir d'empêcher la prolifération et la migration des cellules endothéliales.

Angiogenèse tumorale

Les tumeurs ont la capacité de recruter des vaisseaux sanguins qui leur fournissent les nutriments nécessaires à leur croissance.

Le recrutement angiogénique dépend de la sécrétion par les tumeurs de facteurs de croissance cellulaires endothéliaux (**peptides angiogéniques**) similaires à ceux produits au cours de l'angiogenèse physiologique.

Deux **peptides anti-angiogéniques**, l'**angiostatine** et l'**endostatine**, ont été isolés. Ils peuvent stopper ou ralentir la croissance tumorale chez la souris en empêchant le développement de nouveaux vaisseaux sanguins nécessaires à la nutrition et à la croissance des tumeurs.

familiale) est associé à une athérosclérose et à la survenue d'un infarctus du myocarde chez le très jeune adulte. Rappelez-vous notre discussion précédente (voir Cytomembranes, dans le Chapitre 2, Glandes exocrines) sur le fait que l'hypercholestérolémie familiale est provoquée par un déficit en récepteur du LDL, provoquant une augmentation du LDL dans le sang circulant. À l'inverse du LDL, la **lipoprotéine de haute densité** (HDL, ***high-density lipoprotein***) transporte le cholestérol vers le foie pour qu'il soit excrété dans la bile (voir la section consacrée à la vésicule biliaire dans le Chapitre 17, Glandes exocrines du tube digestif, foie et voies biliaires ; mécanisme d'excrétion du cholestérol).

Les plaques d'athérome font saillie dans la lumière, fragilisant la média sous-jacente, et subissent une série de complications qui font le lit de la **thrombose.** Les principaux vaisseaux atteints sont l'**aorte abdominale** et les artères **coronaires** et **cérébrales.** L'**artériosclérose coronarienne** est à l'origine de l'**angine de poitrine** et d'**infarctus du myocarde** lorsque les lésions artérielles se compliquent de thrombose. L'athérothrombose des vaisseaux cérébraux est la cause majeure d'**infarctus cérébral**, appelé attaque, l'une des causes les plus fréquentes de maladies neurologiques. L'artériosclérose de l'aorte abdominale aboutit à un **anévrysme aortique abdominal**, une dilatation qui peut se rompre provoquant une hémorragie massive fatale.

Morphogenèse vasculaire : facteur de croissance endothélial vasculaire et angiopoïétines

Le système vasculaire est formé par deux processus (Figure 12-15) :

1. La **vasculogenèse**, processus initié par la coalescence des **progéniteurs endothéliaux vasculaires** libres et migrant, ou angioblastes, au cours de l'**embryogenèse**, pour former un **réseau vasculaire primitif dans les vaisseaux du sac vitellin** et **les vaisseaux axiaux du tronc.** La vasculogenèse est essentielle à la survie de l'embryon. Les cellules

endothéliales embryonnaires artérielles et veineuses diffèrent sur le plan moléculaire : l'**éphrine-B2** et son récepteur sont exprimés par les vaisseaux artériels ; l'**éphrine-B4** est exprimée par les vaisseaux veineux.

2. L'**angiogenèse**, processus initié dans un **vaisseau préexistant** et observé à la fois chez l'embryon et chez l'adulte. Chez l'adulte, l'angiogenèse s'observe au cours du cycle menstruel, de la croissance placentaire, de la cicatrisation et des réactions inflammatoires. Comme nous le verrons plus bas, l'angiogenèse tumorale est une forme spécifique d'angiogenèse dont les implications cliniques sont importantes.

Les cellules endothéliales sont impliquées à la fois dans la vasculogenèse et dans l'angiogenèse. Les cellules endothéliales migrent, prolifèrent et s'assemblent en tubes pour contenir le sang. Des cellules péri-endothéliales (cellules musculaires lisses, péricytes et fibroblastes) sont recrutées pour entourer les tubes endothéliaux nouvellement formés.

Les molécules suivantes sont essentielles dans la morphogenèse vasculaire : (1) **Tie 2**, un récepteur de type tyrosine-kinase qui module une cascade de signalisation nécessaire à l'induction ou à l'inhibition de la prolifération des cellules endothéliales ; (2) les **facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire** (**VEGFs**), ayant une affinité de liaison pour deux récepteurs différents, **VEGF-R1** et **VEGF-R2**, présents à la surface des cellules endothéliales ; (3) les **angiopoïétines 1** et **2** (**Ang 1** et **Ang 2**), ayant une affinité de liaison pour **Tie 2**.

Ang 1 contrôle la maturation vasculaire. En l'absence de VEGF, Ang 2 bloque les effets d'Ang 1, se traduisant soit par le remodelage, soit par l'apoptose des cellules endothéliales. Ang 2 n'est exprimé que par l'ovaire, l'utérus et le placenta, trois tissus dans lesquels l'angiogenèse est liée à la physiologie de la reproduction chez la femme.

Application clinique : angiogenèse tumorale

Dans le Chapitre 4, Tissu conjonctif, nous avons traité de la biologie moléculaire au cours de l'envahissement tumoral. Nous avons brièvement mentionné que les tumeurs sécrètent des **facteurs angiogéniques** pour augmenter la vascularisation et la nutrition de la tumeur en phase invasive. Ces facteurs angiogéniques sont analogues à ceux produits au cours de la réparation normale d'une plaie. De plus, nous avons souligné le fait que les vaisseaux néoformés facilitent la dissémination des cellules tumorales à distance (**métastases**).

Certaines tumeurs peuvent libérer des **peptides anti-angiogéniques** qui empêchent leurs métastases de recruter des vaisseaux sanguins. Deux peptides anti-angiogéniques ont été isolés (Figure 12-16) : (1) l'**angiostatine**, un produit du catabolisme du **plasminogène** ; et (2) l'**endostatine**, un peptide provenant du catabolisme du **collagène de type XVIII**. Lorsqu'on les administre à la souris, ces peptides peuvent ralentir ou stopper la croissance de tumeurs constituées.

L'angiostatine se fixe sur l'**adénosine triphosphate** (ATP)-**synthase**, une enzyme présente à la surface des cellules endothéliales. Cette enzyme n'existe pas à la surface d'autres cellules. L'ATP-synthase synthétise de l'ATP. Lorsque l'angiostatine se fixe sur l'ATP-synthase, son activité enzymatique est bloquée et empêche vraisemblablement la croissance des vaisseaux sanguins. Les cellules endothéliales prospèrent dans un environnement pauvre en oxygène et dépendent de l'activité de l'ATP-synthase pour s'alimenter en énergie.

13. APPAREIL RESPIRATOIRE

Organisation générale de l'appareil respiratoire

L'appareil respiratoire est constitué de trois parties principales ayant chacune une fonction propre :

1. Une **partie assurant la conduction de l'air.**
2. Une **partie respiratoire** où se déroulent les échanges gazeux entre le sang et l'air.
3. Un **mécanisme de ventilation**, assuré par les mouvements d'inspiration et d'expiration de la cage thoracique.

La **partie assurant la conduction de l'air** comporte, de l'extérieur vers l'intérieur, les **fosses nasales** et les **sinus associés**, le **nasopharynx**, l'**oropharynx**, le **larynx**, la **trachée**, les **bronches** et les **bronchioles**. L'oropharynx participe également au transport des aliments. Cette **partie conductrice** constitue un passage pour l'air inhalé et rejeté à l'intérieur et à l'extérieur de la partie respiratoire.

La **partie respiratoire** est composée successivement des **bronchioles respiratoires**, des **canaux alvéolaires**, des **sacs alvéolaires** et des **alvéoles**. Sa principale fonction est de permettre les échanges de gaz entre l'air et le sang.

Les bronchioles terminales et le territoire pulmonaire qu'elles desservent constituent un **lobule pulmonaire**, composé de plusieurs **acini pulmonaires**.

Un **acinus pulmonaire** correspond à l'endroit où les **bronchioles terminales** se ramifient pour former des **bronchioles respiratoires**. Un acinus respiratoire est une structure de forme triangulaire dont l'apex est occupé par les bronchioles respiratoires et la base par leurs ramifications : les canaux alvéolaires, les sacs alvéolaires et les alvéoles.

La respiration implique la participation d'un **mécanisme de ventilation**. L'entrée (inspiration) et la sortie (expiration) de l'air se font à l'aide de quatre éléments :

1. La **cage thoracique.**
2. Les **muscles intercostaux** associés.
3. Le **diaphragme.**
4. Le **tissu conjonctif élastique du poumon.**

Fosses nasales et sinus paranasaux

Les fosses nasales et les sinus paranasaux constituent une vaste étendue pour : (1) le réchauffement et l'humidification de l'air, et (2) la filtration des particules de poussière présentes dans l'air inspiré. De plus, le toit de chaque fosse nasale et une partie du cornet supérieur contiennent une **muqueuse olfactive** spécialisée.

Les fosses nasales, séparées par un **septum**, comprennent chacune un **vestibule**, une **partie respiratoire** et une **région olfactive** (Figure 13-1).

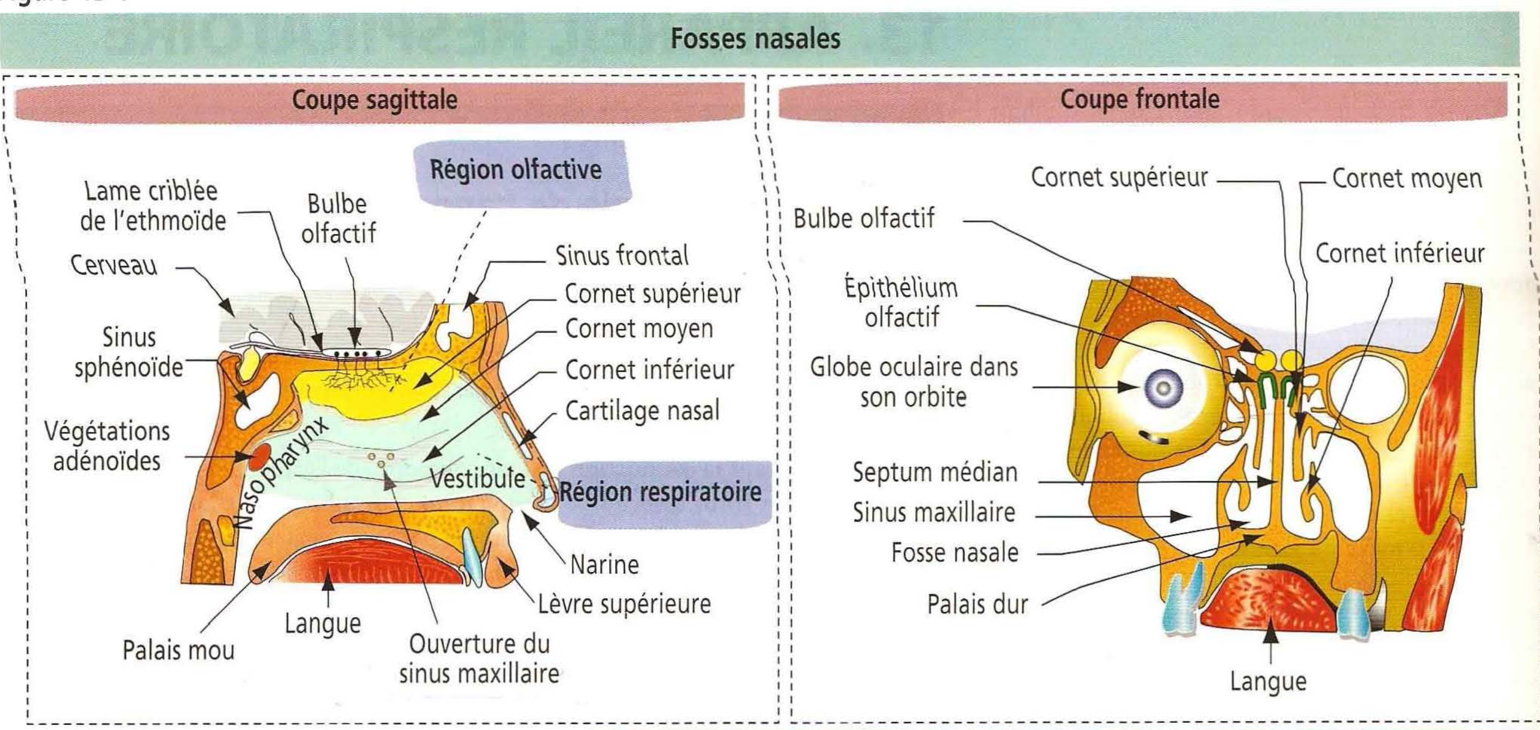
L'air pénètre par les **narines** dont la face externe est revêtue par un **épithélium pavimenteux kératinisé**. Au niveau du **vestibule**, l'épithélium devient **non kératinisé**.

La **partie respiratoire** est bordée par un **épithélium cilié pseudostratifié** comportant des **cellules caliciformes** reposant sur un chorion constitué de tissu conjonctif contenant des **glandes séromuqueuses**. Le chorion est doté d'un **riche plexus veineux superficiel**, appelé **tissu caverneux** ou **érectile**. Le chorion est en continuité avec le périoste ou le périchondre de l'os ou du cartilage, respectivement, formant la paroi des fosses nasales.

Se projetant à partir de la paroi latérale vers l'intérieur de chaque fosse nasale, on observe trois plaques osseuses incurvées recouvertes d'une muqueuse : les **cornets supérieur, moyen et inférieur** (Ang. *conchae*, du Lat. *concha*, coquille).

Les sécrétions des cellules caliciformes et des glandes séromuqueuses maintiennent la surface muqueuse humide et humidifient l'air inspiré. Ce dernier est réchauffé par le sang dans le plexus veineux qui s'écoule dans la direction opposée à celle de l'air inspiré (**circulation à contre-courant**). La nature richement vascularisée de la muqueuse nasale, en particulier au niveau du septum antérieur, explique la survenue de saignements fréquents (**épistaxis**) après un traumatisme ou une inflammation aiguë (**rhinite**).

Figure 13-1



Les cornets provoquent une turbulence de l'air qui facilite le contact entre l'air et la couverture muqueuse revêtant la région respiratoire de chaque fosse nasale. Les particules contenues dans l'air sont retenues par le revêtement muqueux, transportées vers l'arrière jusqu'au nasopharynx grâce aux mouvements ciliaires puis dégluties avec la salive.

Les **sinus paranasaux** sont des cavités remplies d'air situées à l'intérieur des os du crâne. On distingue les sinus **maxillaires**, **frontaux**, **ethmoïdaux** et **sphénoïdaux**. Les sinus sont revêtus par un fin **épithélium cylindrique cilié pseudostratifié** dont le chorion contient quelques cellules caliciformes et quelques glandes. On ne trouve pas de tissu érectile dans les sinus paranasaux. Les sinus communiquent avec la fosse nasale par des orifices bordés par un épithélium analogue à celui de la fosse nasale principale. Les sinus ethmoïdaux s'ouvrent en dessous des cornets supérieurs et les sinus maxillaires sous les cornets moyens.

Nasopharynx

La partie postérieure des fosses nasales forme le nasopharynx, au niveau où le palais mou devient l'oropharynx.

Les **trompes d'Eustache**, s'étendant depuis l'oreille moyenne, s'ouvrent dans les parois latérales de l'oropharynx.

Le **nasopharynx** est bordé par un **épithélium cylindrique pseudostratifié** comme les fosses nasales, qui se transforme en **épithélium pavimenteux non kératinisant** au niveau de l'oropharynx. Sous l'épithélium nasopharyngé, on trouve d'abondantes **formations lymphoïdes associées aux muqueuses**, formant l'**anneau de Waldeyer**. Les **amygdales nasopharyngées (végétations adénoïdes)** se localisent dans les régions postérieure et supérieure du nasopharynx.

Épithélium olfactif

L'épithélium olfactif contient quatre types de cellules (Figures 13-2 et 13-3) : (1) des cellules basales ; (2) des **neurones olfactifs immatures** ou **en différenciation** ; (3) des neurones olfactifs **matures** (neurones bipolaires) ; et (4) des cellules de soutien ou cellules sustentaculaires.

Les **cellules basales** sont mitotiquement actives, produisant des cellules-filles qui se différencient d'abord en **neurones olfactifs immatures** puis en **neurones olfactifs matures**. Les neurones olfactifs continuent de proliférer chez l'adulte. La durée de vie d'un neurone olfactif primaire est d'environ 30 à 60 jours.

Le **neurone olfactif** est une cellule hautement polarisée (voir Figure 13-3). Sa **région apicale** en regard de la surface de la muqueuse forme une **terminaison renflée** munie de

Figure 13-2

La muqueuse olfactive

10 à 20 cils modifiés. La **région basale** donne naissance à un **prolongement axonique**. Plusieurs axones, provenant des neurones olfactifs primaires, traversent la **lame criblée**

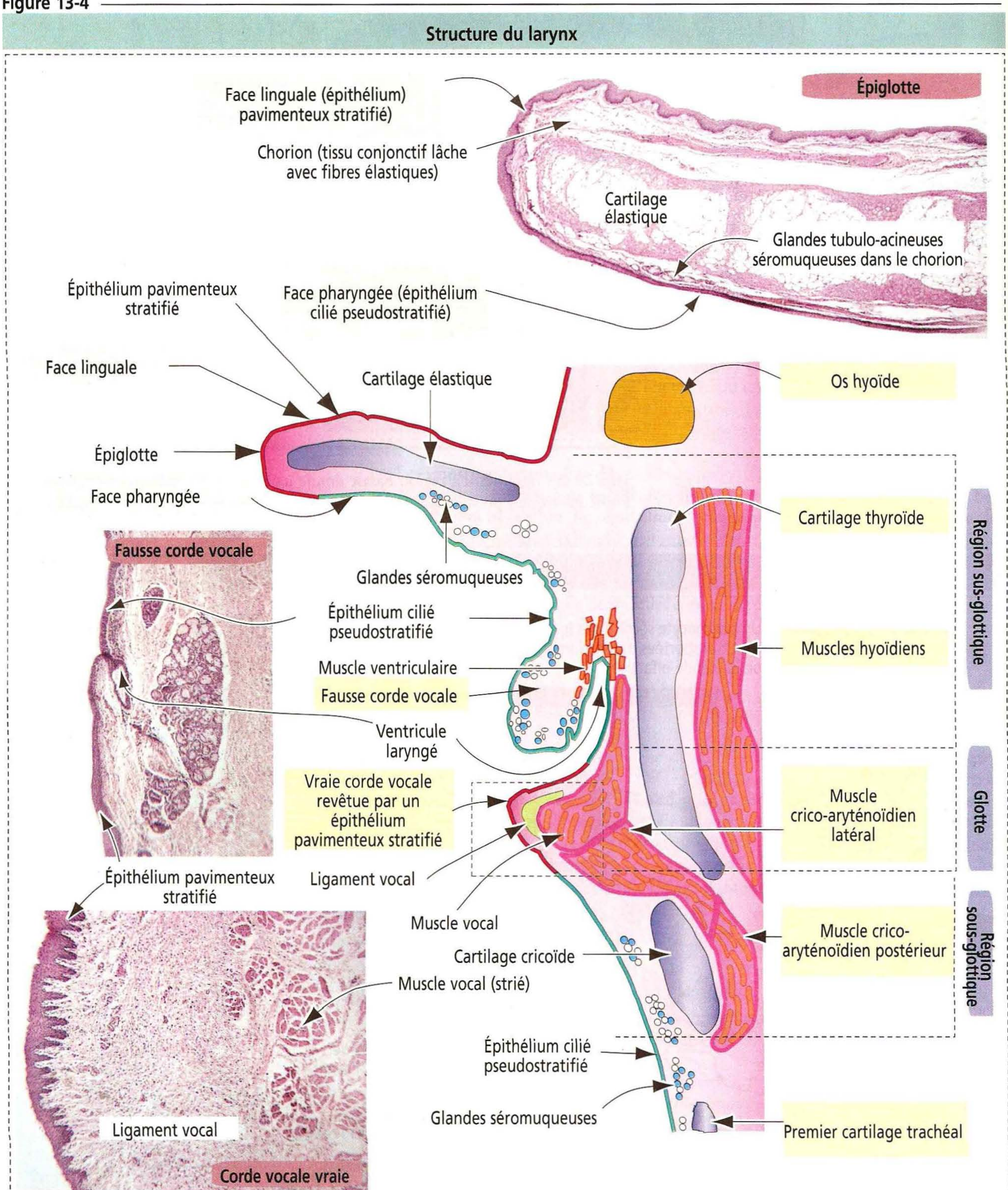
Figure 13-3

L'épithélium olfactif

de l'ethmoïde et entrent en contact avec des neurones du **bulbe olfactif** pour établir les connections synaptiques appropriées.

Les glandes olfactives (appelées **glandes de Bowman**), situées sous l'épithélium, sécrètent un fluide séreux dans lequel les substances odorantes se dissolvent. Le fluide sécrétoire contient une protéine de liaison aux odeurs (*odorant-binding protein*, **OBP**)

Figure 13-4



ayant une grande affinité de liaison pour de nombreuses **molécules odorantes.** L'OBP transporte les odeurs vers des récepteurs présents à la surface des cils modifiés et les élimine après qu'elles ont été senties. De plus, le produit de sécrétion des glandes de Bowman contient des substances protectrices comme le **lysozyme** et des immunoglobulines A (**IgA**, sécrétées par les plasmocytes).

Le larynx

Les deux fonctions principales du larynx sont (1) de produire des sons et (2) d'obstruer la trachée au cours de la déglutition pour empêcher les aliments et la salive de pénétrer dans les voies aériennes.

La **paroi du larynx** est constituée par les **cartilages hyalins thyroïde** et **cricoïde** et par le **cartilage fibroélastique du squelette de l'épiglotte** s'étendant au-dessus de la lumière (Figure 13-4).

Les **muscles extrinsèques** relient l'os hyoïde au larynx qu'ils relèvent lors de la déglutition. Les **muscles intrinsèques**, innervés par le nerf laryngé inférieur, unissent les cartilages thyroïde et cricoïde. Lorsque les muscles intrinsèques se contractent, la tension qui s'exerce sur les cordes vocales est modifiée pour moduler la phonation. Les artères laryngées moyenne et inférieure (dérivées des artères thyroïdiennes supérieure et inférieure) vascularisent le larynx. Des plexus lymphatiques se drainent dans les ganglions lymphatiques cervicaux supérieurs et dans des ganglions situés le long de la trachée.

Le larynx peut être subdivisé en trois régions :

1. La **région sus-glottique** incluant l'épiglotte, les fausses cordes vocales et les ventricules laryngés.
2. La **glotte** constituée des cordes vocales vraies et des commissures antérieure et postérieure.
3. La **région sous-glottique**, située sous les cordes vocales vraies, s'étendant vers le bas jusqu'au bord inférieur du cartilage cricoïde.

Au cours de l'inspiration forcée, les cordes vocales **s'écartent** et l'espace qu'elles délimitent s'élargit.

Au cours de la phonation, les cordes vocales **se rapprochent** et l'espace compris entre elles se réduit à un sillon linéaire. La vibration des extrémités libres des cordes vocales lors du passage de l'air entre elles, produit le son. La contraction des muscles intrinsèques du larynx augmente la tension qui s'exerce sur les cordes vocales, modifiant la hauteur du son produit.

La muqueuse du larynx est en continuité avec celle du pharynx et de la trachée. Un **épithélium pavimenteux stratifié** recouvre la **face linguale** et une petite extension de la face pharyngée de l'épiglotte, ainsi que les **cordes vocales vraies**. Partout ailleurs, l'épithélium est de type **cilié pseudostratifié** avec des **cellules caliciformes.**

Des **glandes laryngées séromuqueuses** se répartissent dans l'ensemble du chorion, excepté au niveau des cordes vocales vraies. Le chorion est constitué de tissu conjonctif lâche, habituellement riche en **mastocytes.** Les mastocytes participent aux réactions d'hypersensibilité pouvant aboutir à un œdème et à une obstruction du larynx, représentant une urgence médicale potentielle. Le **croup** désigne une laryngotrachéobronchite de l'enfant (n.d.t. : le « vrai » croup ne s'observe qu'au cours de la diphtérie) chez qui un processus inflammatoire rétrécit la voie respiratoire et produit le **stridor inspiratoire.**

La trachée

La trachée, segment principal de la **région de conduction** de l'appareil respiratoire, est en continuité avec le larynx.

La trachée se ramifie pour former les bronches souches (ou primaires) droite et gauche pénétrant dans chaque poumon au niveau du hile. Le **hile** est la région où la bronche souche, l'**artère pulmonaire**, la **veine pulmonaire**, des **nerfs** et des **lymphatiques** entrent dans le poumon ou le quittent. Les divisions secondaires des bronches et les septa de tissu conjonctif qui les accompagnent divisent chaque poumon en lobes.

Le poumon droit possède trois lobes tandis que le gauche n'en a que deux.

Les divisons bronchiques ultérieures subdivisent chaque lobe en segments bronchopulmonaires. **Le segment bronchopulmonaire est l'unité anatomique macroscopique**

du poumon qui peut faire l'objet d'une résection chirurgicale systématisée. Des ramifications bronchiques successives donnent naissance à plusieurs générations de **sous-segments bronchopulmonaires.**

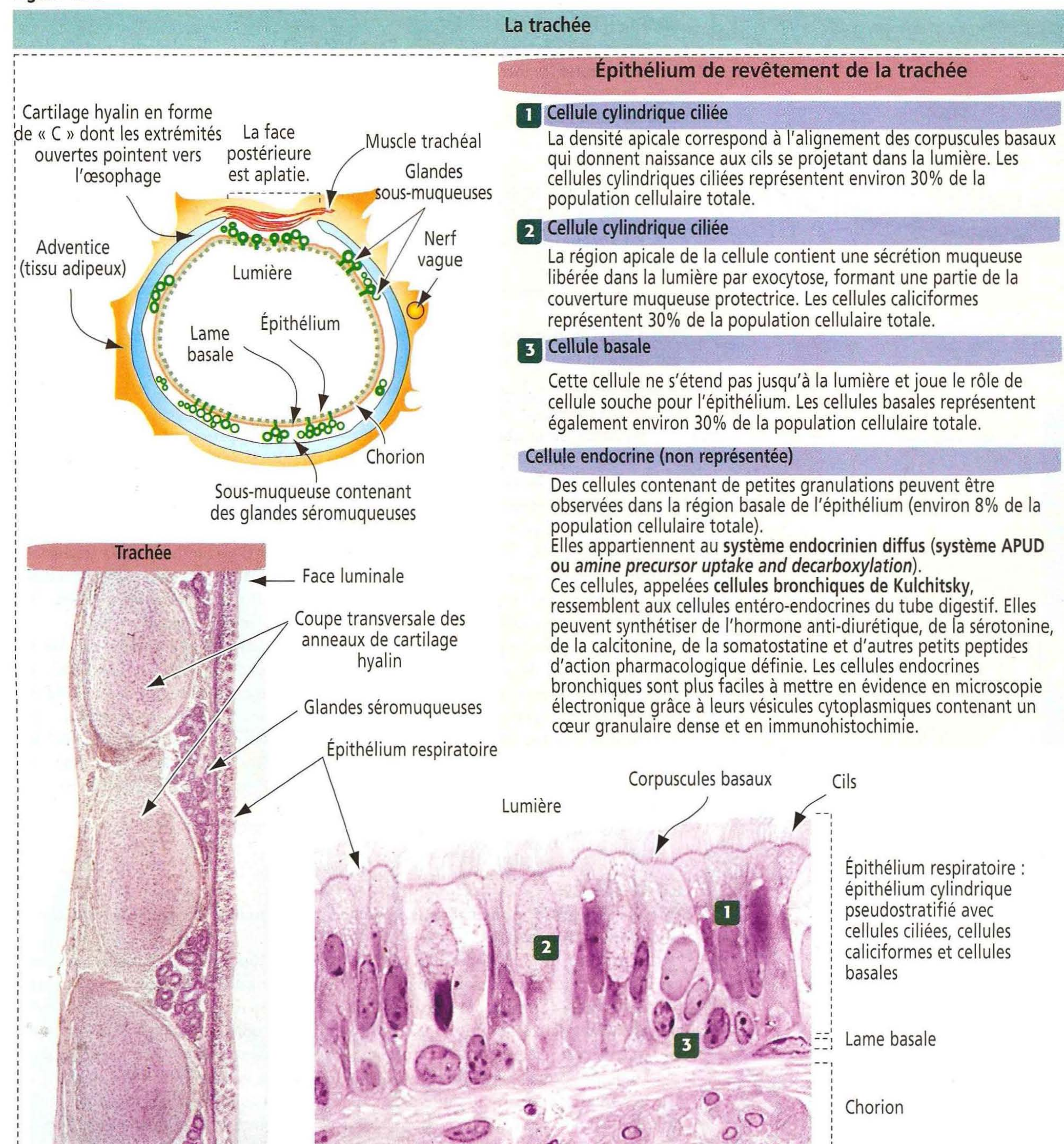
La trachée et les grosses bronches sont revêtues d'un **épithélium cylindrique pseudostratifié cilié** reposant sur une membrane basale distincte. Plusieurs types de cellules peuvent être identifiés à ce niveau (Figure 13-5) :

1. Les **cellules cylindriques ciliées** constituent la population cellulaire prédominante, s'étendant de la lumière à la membrane basale.

2. Les **cellules caliciformes**, présentes en grand nombre, sont des cellules non ciliées également en contact avec la lumière et la membrane basale.

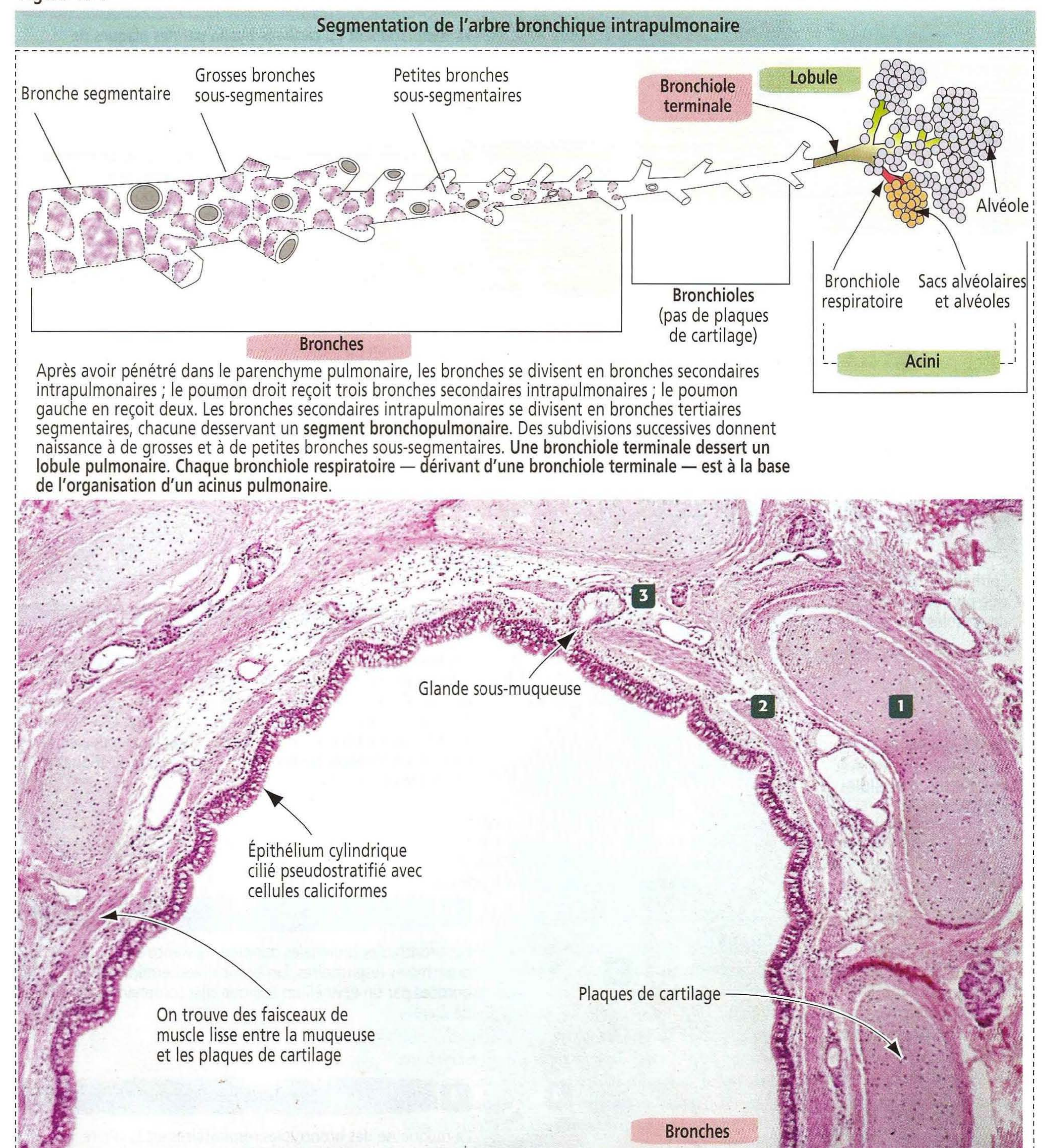
3. Les **cellules basales** reposent sur la membrane basale mais n'atteignent pas la lumière.

Figure 13-5



Le chorion contient des fibres élastiques. On observe du **mucus** et des **glandes séreuses** au niveau de la **sous-muqueuse**.

Figure 13-6



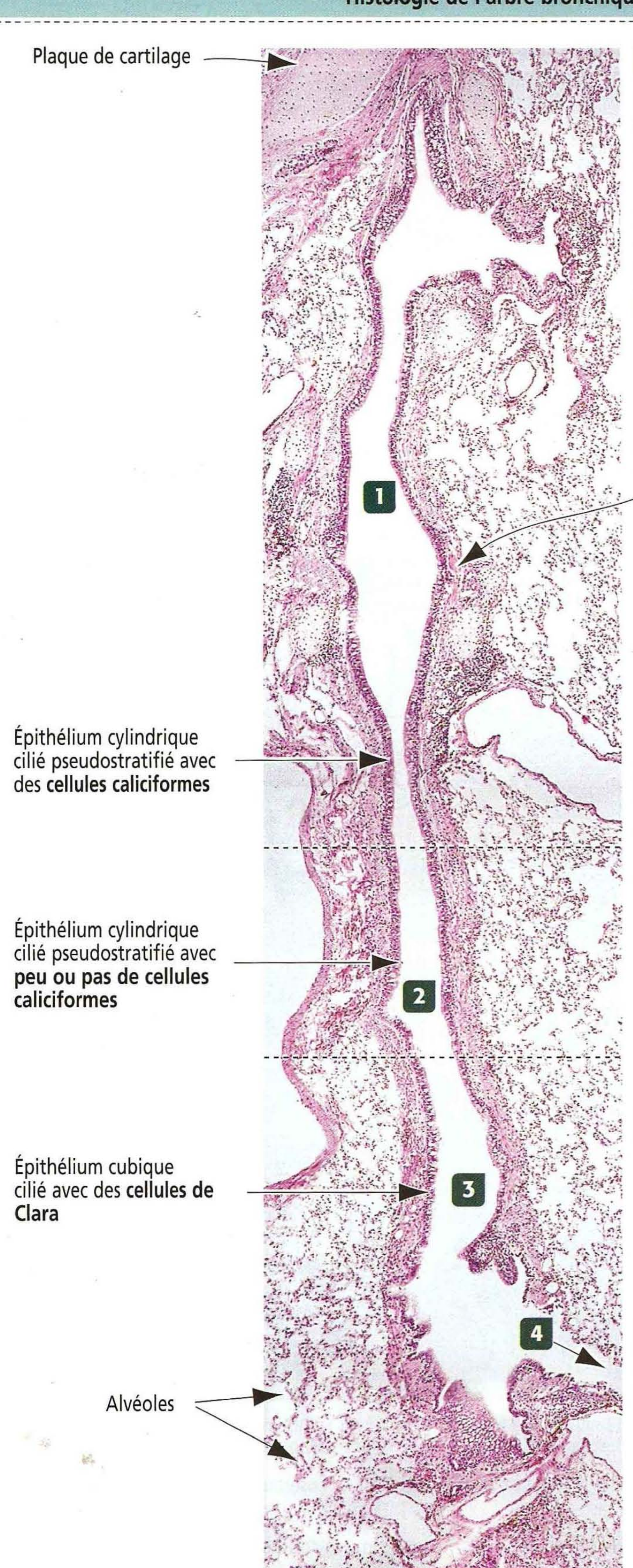
1 Lorsque les bronches deviennent plus petites, on observe des **plaques de cartilage** incomplètes. Chaque plaque de cartilage, constituée de cartilage hyalin, est entourée par un faisceau de fibres de tissu conjonctif entremêlées avec le périchondre.

2 Des faisceaux de fibres musculaires lisses sont observés entre les plaques de cartilage et la muqueuse bronchique. La muqueuse est revêtue d'un épithélium respiratoire typique.

3 Dans le chorion, on trouve des glandes séromuqueuses et des acini sécrétoires s'étendant sous la couche des faisceaux de cellules musculaires lisses. Les canaux excréteurs s'ouvrent dans la lumière de la bronche.

Figure 13-7

Histologie de l'arbre bronchique intrapulmonaire



1 Petites bronches

Le remplacement du cartilage hyalin par des plaques de cartilage de forme irrégulière dans les bronches est un trait distinctif entre la trachée et les bronches. Les grosses bronches sont encerclées par les plaques, tandis que les bronches plus petites ont de plus petites plaques. L'épithélium de revêtement est de type cylindrique cilié pseudostratifié avec des cellules caliciformes sécrétant du mucus. Le chorion contient une couche de muscle lisse, circulaire mais discontinue, et des glandes séromuqueuses connectées par leurs canaux excréteurs à la surface de l'épithélium.

Faisceaux de muscle lisse

La contraction du muscle lisse réduit le calibre de la lumière bronchique. La stimulation du système nerveux parasympathique (nerf vague) entraîne la contraction du muscle lisse. La stimulation du système nerveux sympathique inhibe la contraction du muscle lisse.

2 Bronchioles

Les bronchioles sont dépourvues de cartilage et de glandes, mais on peut trouver quelques cellules caliciformes dans leur portion initiale. L'épithélium cylindrique cilié pseudostratifié diminue en hauteur se réduisant à un épithélium cilié cubique à cylindrique simple au niveau des bronchioles terminales. Le chorion est composé de muscle lisse et de fibres élastiques et de collagène.

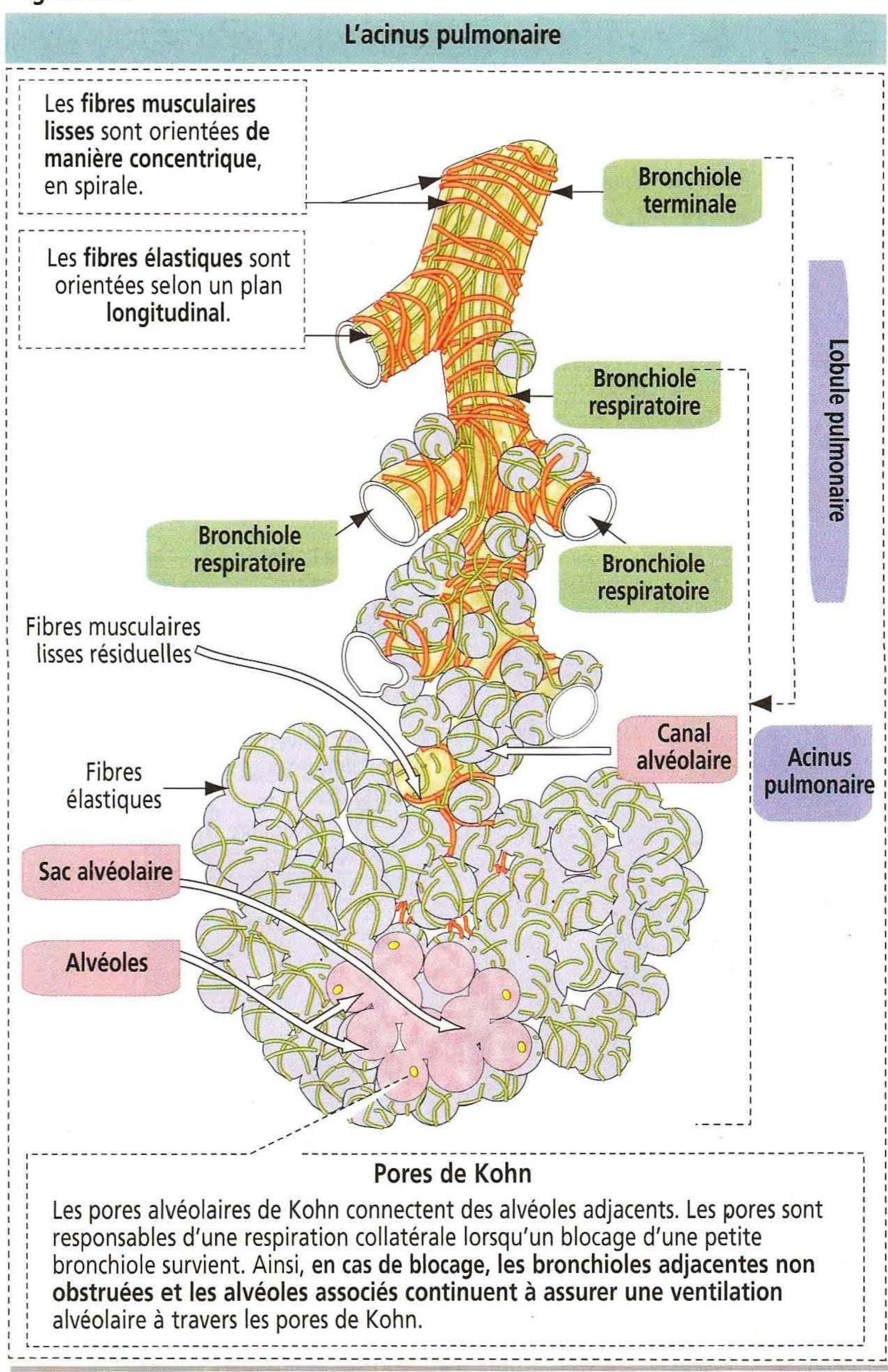
3 Bronchioles terminales

Les bronchioles terminales donnent naissance aux bronchioles respiratoires. Les bronchioles terminales sont bordées par un épithélium cubique cilié contenant des cellules de Clara.

4 Bronchioles respiratoires

La muqueuse des bronchioles respiratoires est similaire à celle des bronchioles terminales, en dehors de la présence d'alvéoles interrompant la continuité de la paroi de la bronchiole. L'épithélium cubique bas est remplacé de façon discontinue par des cellules épithéliales alvéolaires pavimenteuses de type I.

Figure 13-8



Pores de Kohn

Les pores alvéolaires de Kohn connectent des alvéoles adjacents. Les pores sont responsables d'une respiration collatérale lorsqu'un blocage d'une petite bronchiole survient. Ainsi, **en cas de blocage, les bronchioles adjacentes non obstruées et les alvéoles associés continuent à assurer une ventilation** alvéolaire à travers les pores de Kohn.

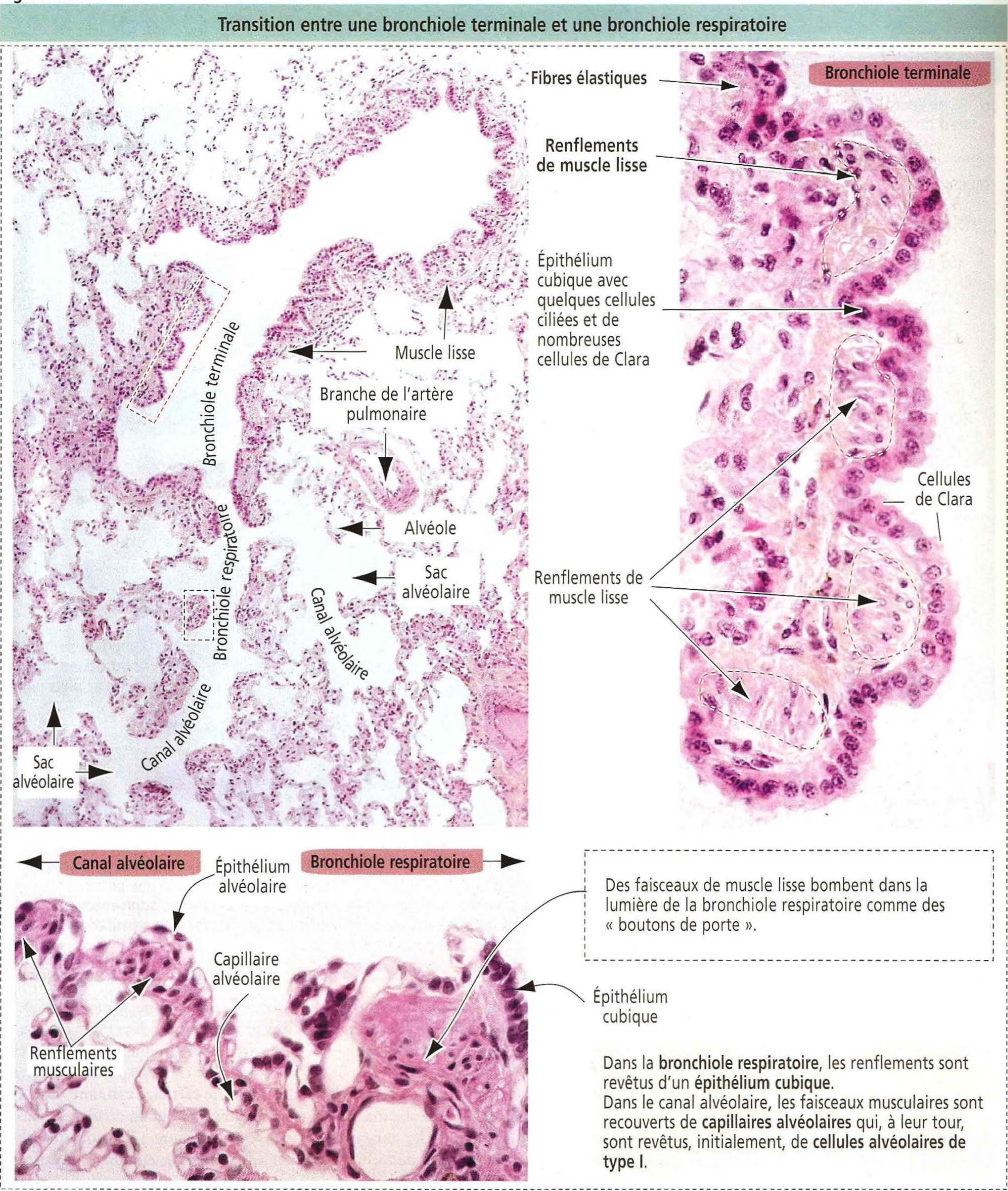
Le réseau de soutien de la trachée et de la partie extrapulmonaire des bronches est constitué d'un **empilement de cartilages hyalins en forme de « C »** dont chacun est entouré par une **couche fibroélastique** entremêlée avec le périchondre. Dans la **trachée** et les **bronches souches**, les extrémités libres des anneaux de cartilage pointent en arrière vers l'œsophage. Le cartilage trachéal le plus bas situé est le **cartilage carinaire.** Les fibres transverses du **muscle trachéal** s'attachent aux extrémités internes du cartilage. Dans les ramifications bronchiques, les **anneaux** de cartilage (voir Figure 13-5) sont remplacés par des **plaques** de cartilage de forme irrégulière (Figure 13-6), entourées de faisceaux musculaires lisses disposés en spirale.

Segmentation intrapulmonaire de l'arbre bronchique

À l'intérieur du parenchyme pulmonaire, une bronche segmentaire donne naissance à de grosses et à de petites bronches sous-segmentaires. Une petite bronche sous-segmentaire se continue par une bronchiole. Cette transition implique **la perte des plaques de cartilage au niveau de la bronchiole et l'augmentation progressive du nombre de fibres élastiques.**

La segmentation intrapulmonaire est à la base de l'organisation d'un **lobule pulmonaire** et d'un **acinus pulmonaire** (Figure 13-7 et voir Figure 13-6).

Figure 13-9



Le lobule et l'acinus pulmonaire

Une bronchiole terminale et la région de tissu pulmonaire associée qu'elle dessert constitue un lobule pulmonaire (Figure 13-8). Un lobule pulmonaire inclut les bronchioles respiratoires, les canaux alvéolaires, les sacs alvéolaires et les alvéoles.

Les physiologistes désignent l'acinus pulmonaire comme la partie de poumon desservie par une bronchiole respiratoire. De ce fait, les acini respiratoires sont des sous-composants d'un lobule respiratoire. Contrairement à l'acinus, le lobule pulmonaire inclue la bronchiole terminale.

Le concept de lobule-acinus pulmonaire est important dans la compréhension des différents types d'**emphysème** — une dilatation permanente des espaces aériques au-delà des bronchioles terminales, associée à la destruction de leurs parois.

Après la bronchiole respiratoire, on trouve le **canal alvéolaire**. Le canal alvéolaire est caractérisé par une paroi discontinue avec des renflements de muscle lisse bombant dans sa lumière (Figure 13-9).

À l'extrémité distale, les renflements de muscle lisse disparaissent et l'épithélium de revêtement est principalement constitué de **cellules épithéliales alvéolaires de type I**. Les canaux alvéolaires se ramifient pour former deux **sacs alvéolaires** ou davantage. Les sacs alvéolaires sont constitués d'**alvéoles**, les composants terminaux de l'arbre respiratoire.

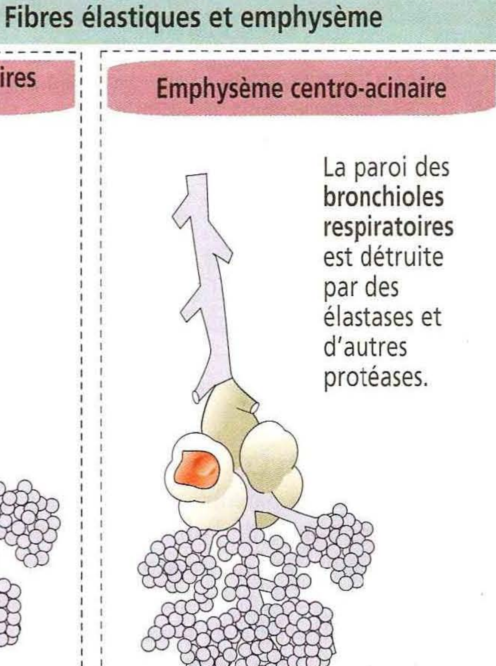
Application clinique : bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

La **bronchopneumopathie chronique obstructive** (BPCO) se caractérise par une limitation progressive et souvent irréversible de la circulation de l'air. La BPCO inclut l'emphysème et l'asthme.

Figure 13-10

Fibres élastiques et emphysème

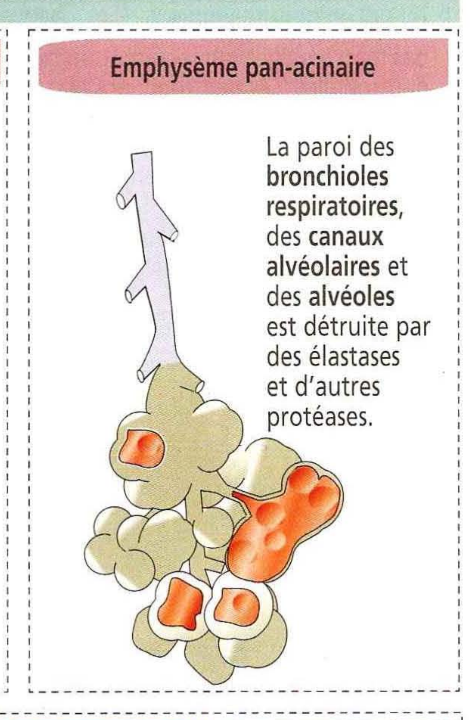
Organisation d'un lobule et d'un acinus pulmonaires normaux



Emphysème centro-acinaire

La paroi des **bronchioles respiratoires** est détruite par des élastases et d'autres protéases.

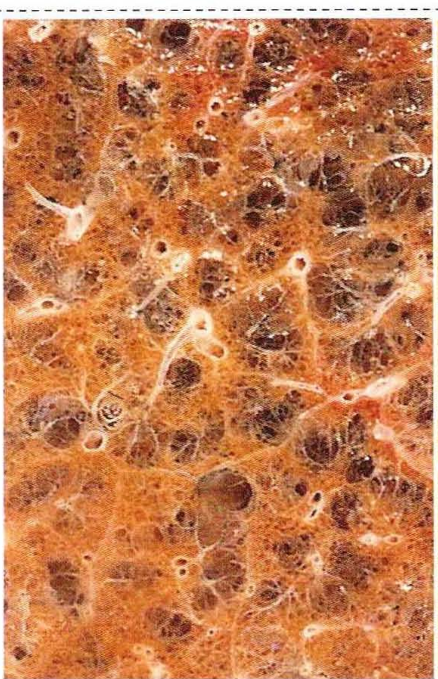
Emphysème pan-acinaire

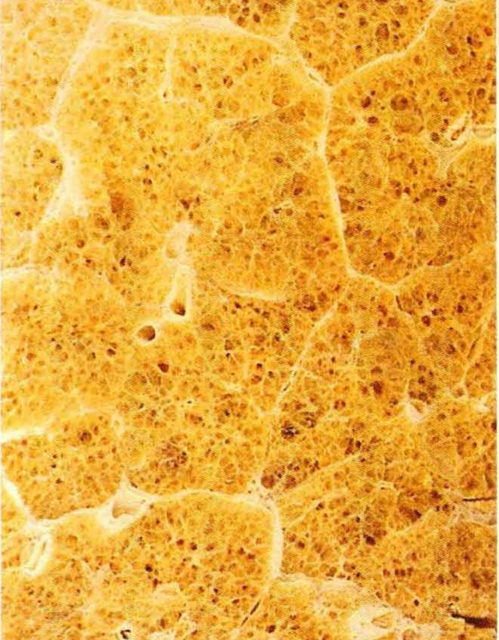


La paroi des **bronchioles respiratoires**, des **canaux alvéolaires** et des **alvéoles** est détruite par des élastases et d'autres protéases.

Emphysème centro-acinaire

Bronchioles respiratoires dilatées à l'apex de l'acinus respiratoire, entourées par des alvéoles et des canaux alvéolaires dilatés. On observe cette forme d'emphysème chez les fumeurs.





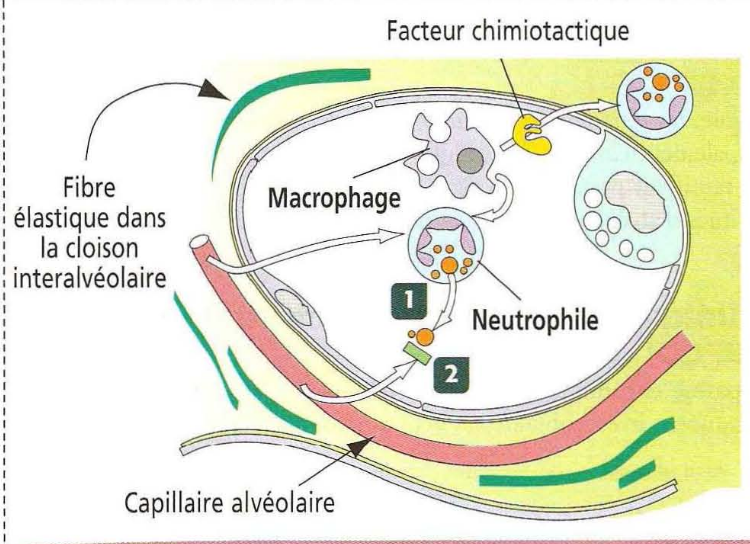
Emphysème pan-acinaire

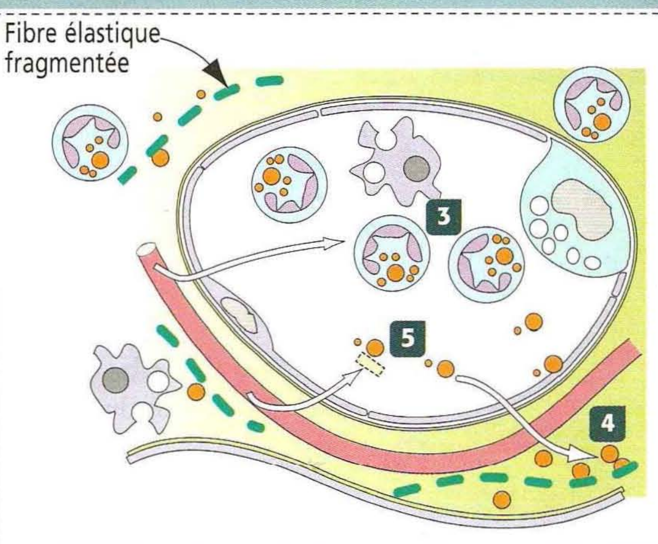
Des espaces aériques de taille variable, à paroi fine, sont observés dans l'ensemble de l'acinus respiratoire. Les limites des alvéoles, des canaux alvéolaires et des bronchioles respiratoires ne sont plus visibles à cause de la coalescence ayant suivi la destruction de la paroi élastique. Cette forme d'emphysème est fréquente chez les sujets ayant un déficit en α_1-antitrypsine.

Photographies tirées de : Damjanov I, Linder J : Pathology A Color Atlas. St. Louis, Mosby, 2000.

Figure 13-11

Élastase et emphysème





Pathogénie de l'emphysème

Un stimulus (fumée de cigarette, par exemple) augmente le nombre des macrophages qui sécrètent un **facteur chimiotactique** pour les neutrophiles. Les neutrophiles s'accumulent dans la lumière et l'interstitium alvéolaires.

1 Les neutrophiles libèrent de l'élastase dans la lumière alvéolaire.

2 L'**α_1-antitrypsine** sérique neutralise l'élastase et annule son effet destructeur sur la paroi alvéolaire.

3 En cas de persistance du stimulus, le nombre de macrophages et de neutrophiles continue à augmenter dans la lumière alvéolaire et l'interstitium.

4 Les neutrophiles libèrent de l'élastase dans la lumière alvéolaire et dans la cloison interalvéolaire.

5 La concentration du sérum en **α_1-antitrypsine diminue** et l'élastase commence à détruire les fibres élastiques, entraînant le développement d'un emphysème. **Les fibres élastiques altérées ne peuvent plus se détendre lorsqu'elles sont étirées.**

La BPCO s'observe au niveau des **voies aériennes périphériques** — les bronchioles — et du **parenchyme pulmonaire**. L'hypersécrétion de mucus (voir Figure 13-12) s'accompagne de l'obstruction à la circulation de l'air et d'une **réaction inflammatoire** impliquant des **neutrophiles**, des **cellules** T (CD8+) et des **macrophages**. Les neutrophiles et les macrophages libèrent des protéases qui cassent les fibres élastiques de la paroi bronchiolaire et alvéolaire. L'asthme se caractérise par le recrutement de **cellules T** (CD4+) et d'**éosinophiles** (voir Figure 13-12).

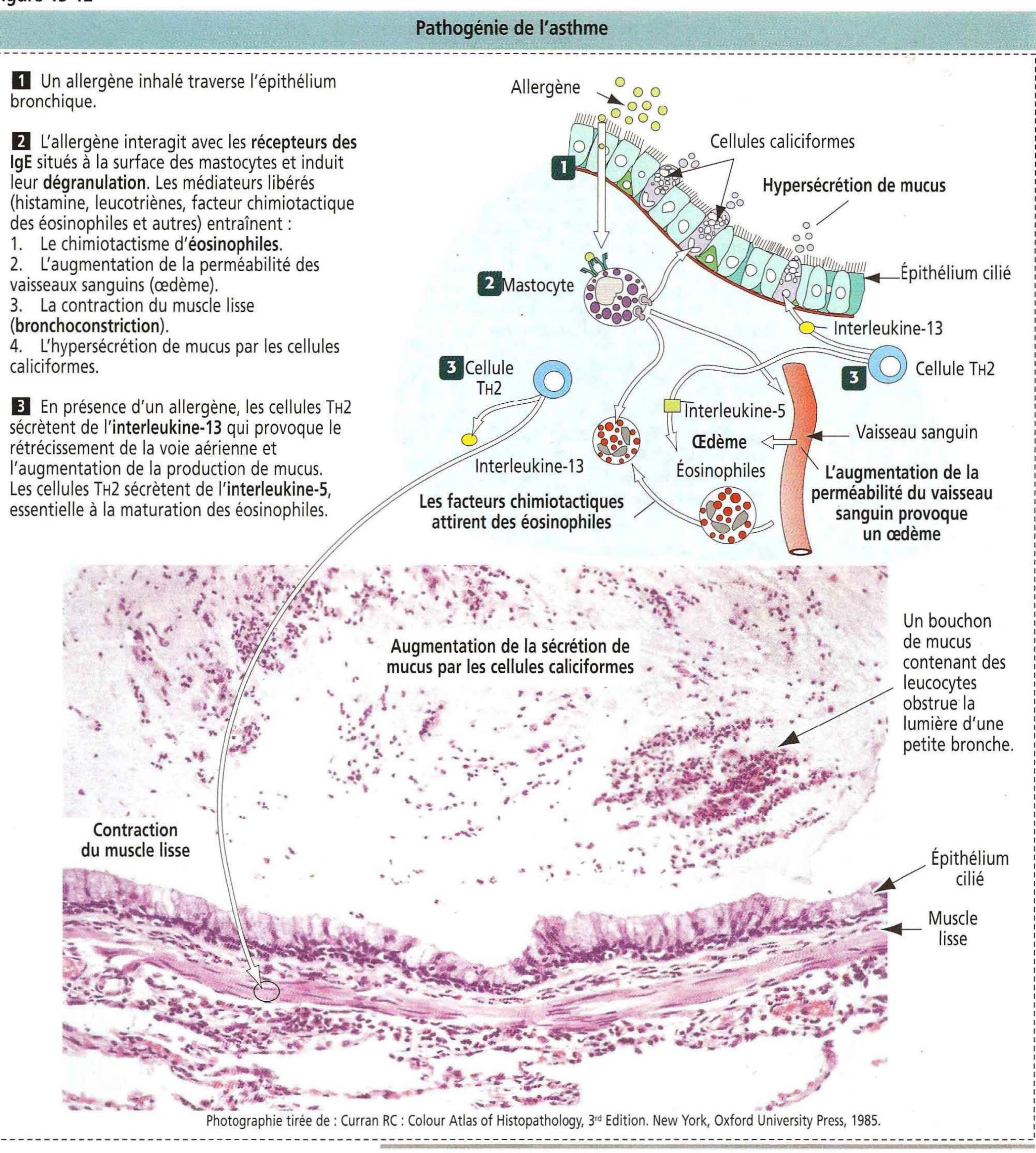
Les **fibres élastiques** sont d'importants composants des bronchioles et des parois alvéolaires. Une perte d'élasticité et la rupture des fibres élastiques aboutissent à l'**emphysème**, caractérisé par l'obstruction chronique à la circulation de l'air. De ce fait, les alvéoles adjacents deviennent confluents, créant ainsi de larges **espaces aériques** ou **bulles** (Figure 13-10).

Les bronchioles terminales et respiratoires sont également affectées par la perte de tissu élastique. Du fait de la perte de fibres élastiques, les petites voies aériennes ont tendance à se collaber au cours de l'expiration, aboutissant à une obstruction chronique à la circulation de l'air et au développement d'infections secondaires.

Il faut revenir sur les concepts du lobule et de l'acinus pulmonaires pour comprendre les différents types d'emphysème. Les Figures 13-6 et 13-8 montrent qu'**un lobule pulmonaire inclut la bronchiole terminale et les trois premières générations de bronchioles respiratoires qui en dérivent**. Chaque bronchiole respiratoire donne naissance à des canaux alvéolaires et à des alvéoles dont l'arrangement constitue l'**acinus** — ainsi appelé à cause des agrégats d'alvéoles regroupés comme des acini en connexion avec la bronchiole respiratoire canalaire. Du fait qu'un lobule pulmonaire comprend plusieurs **bronchioles respiratoires**, se résolvant chacune dans un acinus, un lobule pulmonaire est constitué de plusieurs acini.

L'emphysème centro-acinaire (ou centrolobulaire) débute lorsque les bronchioles respiratoires sont affectées. Les alvéoles et le canal alvéolaire plus distaux restent intacts. Ainsi, des espaces aériens emphysémateux et normaux coexistent à l'intérieur des mêmes lobule et acini.

Figure 13-12



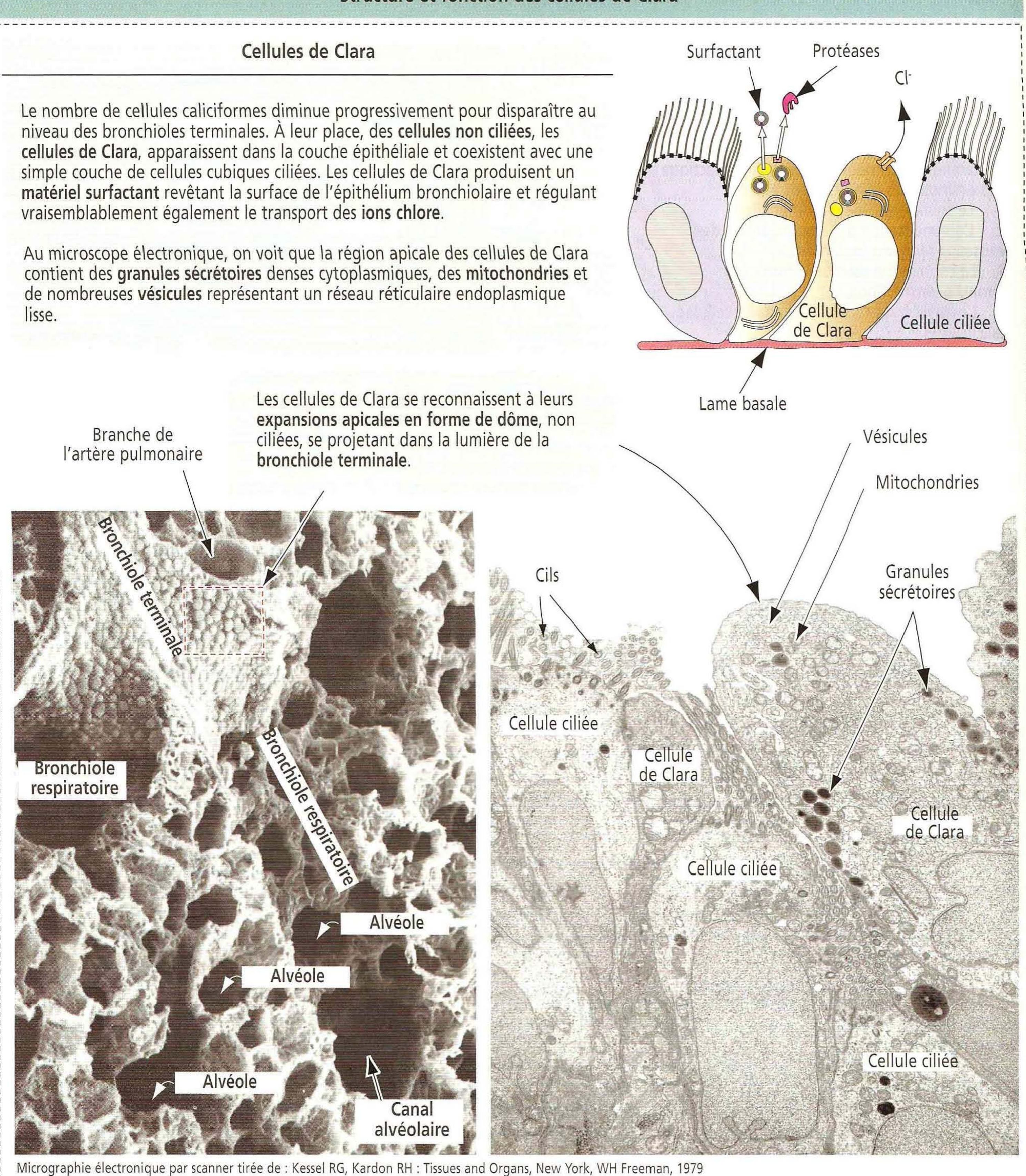
Photographie tirée de : Curran RC : Colour Atlas of Histopathology, 3rd Edition. New York, Oxford University Press, 1985.

Dans l'emphysème panacinaire (ou panlobulaire), on observe des bulles à partir de la bronchiole respiratoire jusqu'aux sacs alvéolaires. Ce type d'emphysème est plus fréquent chez les patients dont le **gène de l'α_1-antitrypsine codant pour cette protéine sérique est déficient.**

L'α_1-antitrypsine est une protéine, inhibiteur majeur des protéases, en particulier l'**élastase**, sécrétées par les neutrophiles au cours de l'inflammation (Figure 13-11). Sous l'influence d'un stimulus, comme la fumée de cigarette, les **macrophages** de la paroi et de la lumière alvéolaires sécrètent des protéases et des substances chimiotactiques (leucotriène B_4 principalement) pour recruter des **neutrophiles**.

Les neutrophiles recrutés apparaissent dans la lumière et la paroi alvéolaires et libèrent de l'**élastase**, normalement neutralisée par l'**α_1-antitrypsine.** Les fumeurs chro-

Figure 13-13



Micrographie électronique par scanner tirée de : Kessel RG, Kardon RH : Tissues and Organs, New York, WH Freeman, 1979

niques ont des taux sériques bas d'α_1-antitrypsine et l'élastase ne rencontre pas d'opposition à son action de destruction des fibres élastiques présentes dans la paroi alvéolaire. Ce phénomène survient chez 10 à 15 % des fumeurs et aboutit à l'emphysème.

L'**asthme** est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par un **rétrécissement réversible des voies respiratoires** (**bronchoconstriction**) en réponse à des stimuli variés. Les **symptômes classiques de l'asthme** sont le **sifflement**, la **toux** et l'**accélération de la respiration** (**tachypnée**).

Contrairement à ce que l'on observe dans l'asthme, les anomalies limitant la circulation de l'air observées dans l'emphysème sont principalement **irréversibles** et le **proces-**

sus de destruction prend pour cible le parenchyme pulmonaire.

L'**asthme** est caractérisé par une **hypersensibilité respiratoire** définie par trois mécanismes essentiels (Figure 13-12) : (1) l'inflammation de la paroi de la voie aérienne ; (2) l'obstruction de la lumière des voies aériennes par du mucus, due à l'hypersécrétion des glandes muqueuses bronchiques, associée à une infiltration par des cellules inflammatoires ; et (3) la vasodilatation de la microvascularisation bronchique avec augmentation de la perméabilité vasculaire et œdème.

L'asthme peut être déclenché par des expositions répétées à un antigène (**asthme allergique**) ou par une régulation nerveuse autonome anormale de la fonction aérienne (**asthme non allergique**).

Les phénomènes physiopathologiques de l'asthme semblent résulter de la prolifération aberrante de cellules TH2 auxiliaires CD4+ produisant trois cytokines : les **interleukines** (IL)-4 (IL-4), IL-5 et IL-13. L'IL-4 induit les cellules T immatures à se transformer en cellules de type TH2, produisant de l'IL-13 pour déclencher une crise d'asthme.

Figure 13-14

Mucoviscidose

Régulateur de la conductivité transmembranaire de la fibrose kystique (mucoviscidose) (*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*)

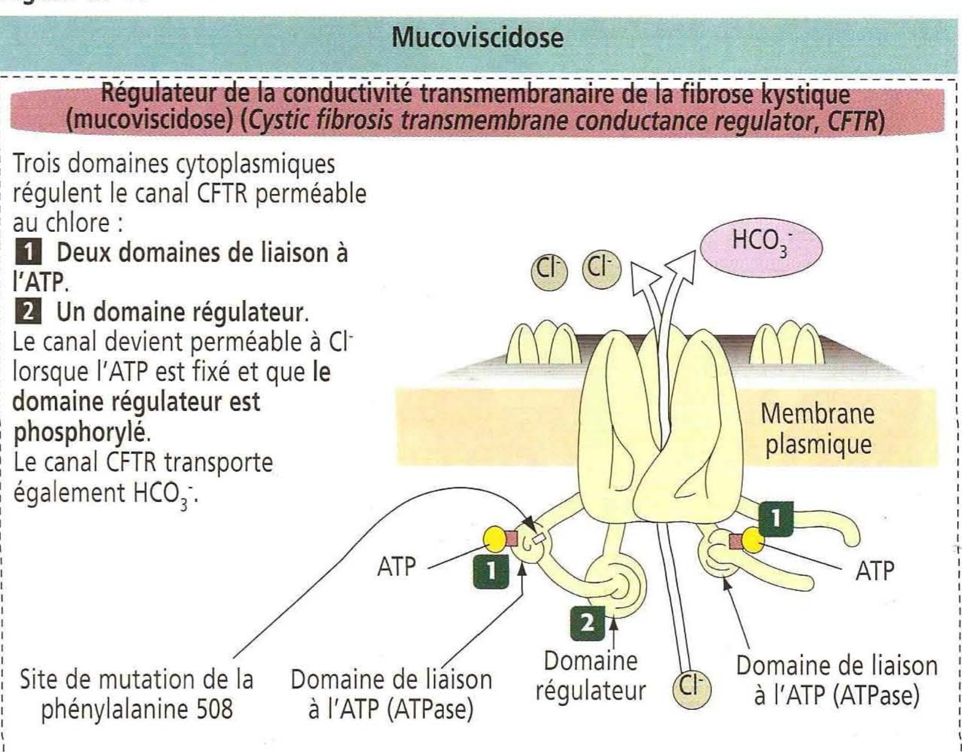
Trois domaines cytoplasmiques régulent le canal CFTR perméable au chlore :

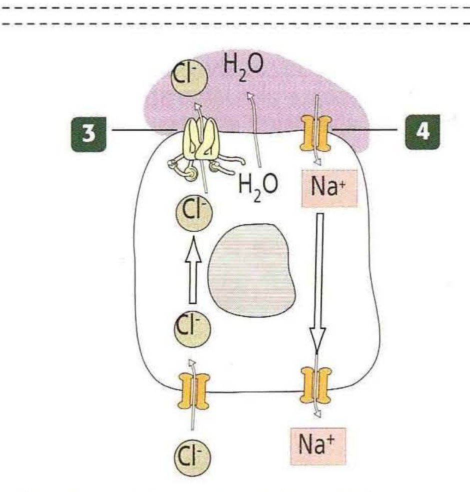
1 **Deux domaines de liaison à l'ATP.**

2 **Un domaine régulateur.**

Le canal devient perméable à Cl^- lorsque l'ATP est fixé et que **le domaine régulateur est phosphorylé.**

Le canal CFTR transporte également HCO_3^-.





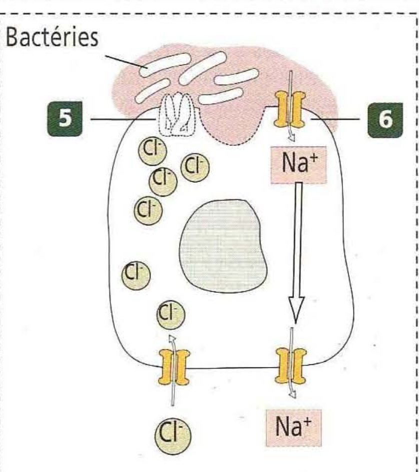
Chez les **sujets normaux**, les cellules épithéliales bordant les voies respiratoires expriment deux types de canaux :

3 Le canal CFTR libère du Cl^-.

4 Les autres canaux absorbent du Na^+.

L'eau suit le mouvement de Cl^- par osmose.

Ce mécanisme maintient humide et peu visqueux le mucus sécrété par les cellules caliciformes et les glandes mucosécrétantes.



Chez les **patients atteints de mucoviscidose,**

5 L'absence ou le mauvais fonctionnement du canal CFTR empêche le mouvement de Cl^-.

6 La cellule absorbe davantage de Na^+.

Le mucus devient épais et retient les bactéries entraînant la destruction de la cellule.

Dans les bronchioles terminales, les cellules de Clara non ciliées sécrètent le surfactant

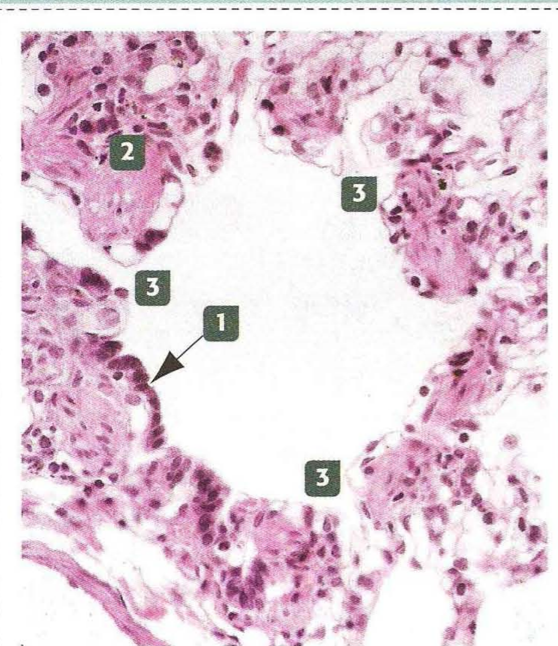
Les **cellules de Clara** représentent **80 % de la population cellulaire épithéliale** de la **bronchiole terminale** (Figure 13-13). Les cellules de Clara sécrètent un composant du surfactant tapissant les alvéoles. Plus récemment, **on a associé les cellules de Clara à la libération du Cl⁻ médiée par un canal à chlore régulé par un mécanisme guanosine monophosphate cyclique (GMPc)-guanylate cyclase C.**

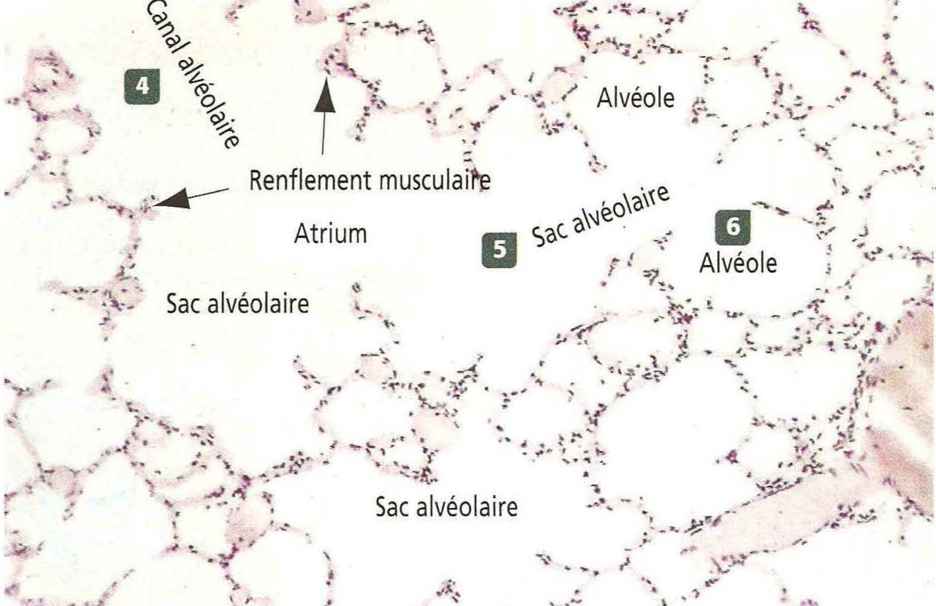
Application clinique : mucoviscidose (fibrose kystique)

La mucoviscidose est une maladie génétique récessive affectant l'enfant et le jeune adulte. Le défaut génétique responsable de la mucoviscidose concerne le bras long du chromosome 7. **Une des caractéristiques de cette maladie est la production d'un mucus anormalement épais par les cellules épithéliales revêtant l'appareil respiratoire et le tube**

Figure 13-15

Subdivisions de la bronchiole respiratoire : canal alvéolaire, sac alvéolaire et alvéoles





1 L'épithélium de revêtement de la **bronchiole respiratoire** est constitué de **quelques cellules épithéliales cubiques ciliées et non ciliées. On ne trouve plus de cellules caliciformes à ce niveau.** On observe des **faisceaux de cellules musculaires lisses** et des **fibres élastiques** dans la paroi. Il n'y a **pas de plaques cartilagineuses dans la paroi** ni de glandes dans le chorion.

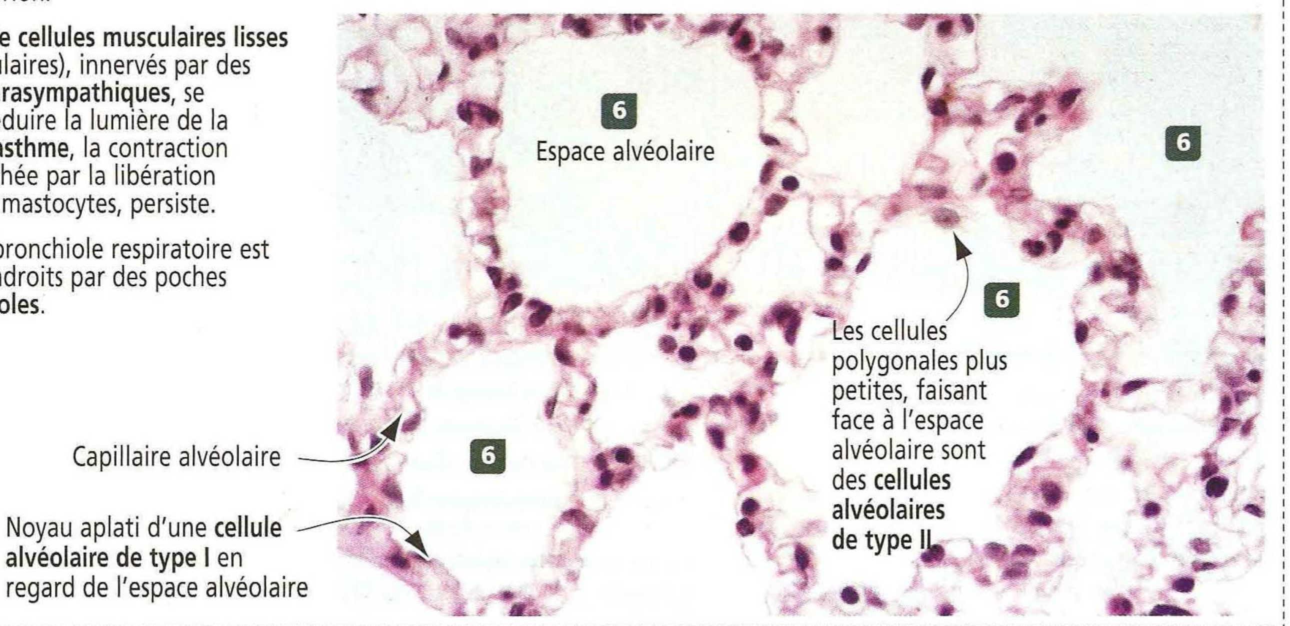
2 Les **faisceaux de cellules musculaires lisses (renflements** musculaires), innervés par des **fibres nerveuses parasympathiques**, se contractent pour réduire la lumière de la bronchiole. Dans l'**asthme**, la contraction musculaire, déclenchée par la libération d'histamine par les mastocytes, persiste.

3 La paroi de la bronchiole respiratoire est interrompue par endroits par des poches sacculaires, les **alvéoles**.

4 Plusieurs **canaux alvéolaires** résultent de la division d'une seule bronchiole. La paroi d'un sac alvéolaire est constituée par les ouvertures des alvéoles. On peut observer des restes de renflements musculaires bordés par un épithélium cubique bas à pavimenteux simple au niveau des ouvertures des alvéoles.

5 Un **sac alvéolaire** est en continuité avec un groupe d'alvéoles constituant un espace plus large appelé canal alvéolaire. La jonction entre le canal et le sac alvéolaires est appelée l'**atrium**.

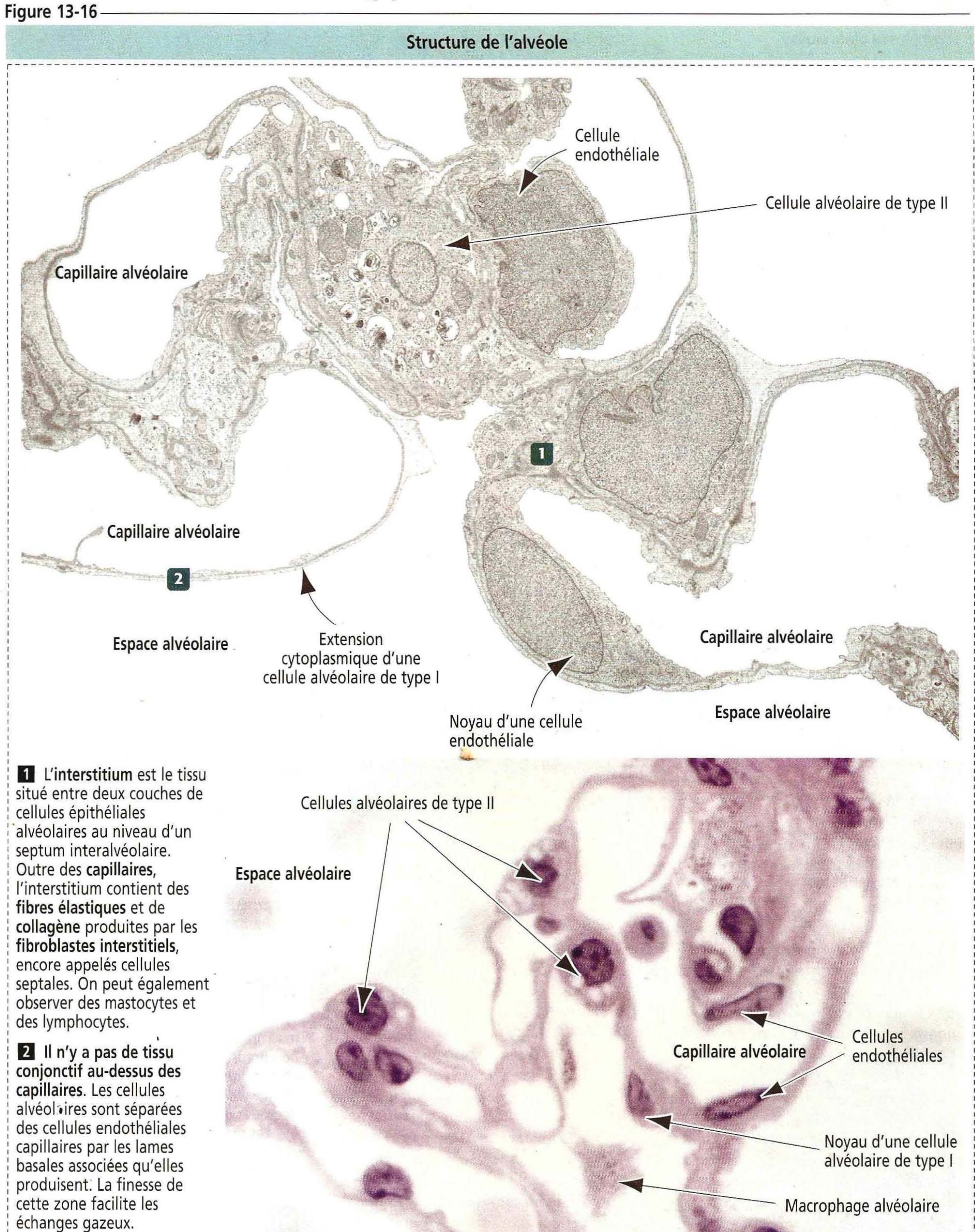
6 Plusieurs **alvéoles** s'ouvrent dans un sac alvéolaire.



digestif (Figure 13-14). La maladie respiratoire résulte de l'obstruction des voies aériennes pulmonaires par des bouchons de mucus épais, suivie d'infections bactériennes. Une toux, des sécrétions purulentes chroniques et une dyspnée sont des signes typiques de cette BPCO.

Figure 13-16

Structure de l'alvéole



1 L'**interstitium** est le tissu situé entre deux couches de cellules épithéliales alvéolaires au niveau d'un septum interalvéolaire. Outre des **capillaires**, l'interstitium contient des **fibres élastiques** et de **collagène** produites par les **fibroblastes interstitiels**, encore appelés cellules septales. On peut également observer des mastocytes et des lymphocytes.

2 **Il n'y a pas de tissu conjonctif au-dessus des capillaires**. Les cellules alvéolaires sont séparées des cellules endothéliales capillaires par les lames basales associées qu'elles produisent. La finesse de cette zone facilite les échanges gazeux.

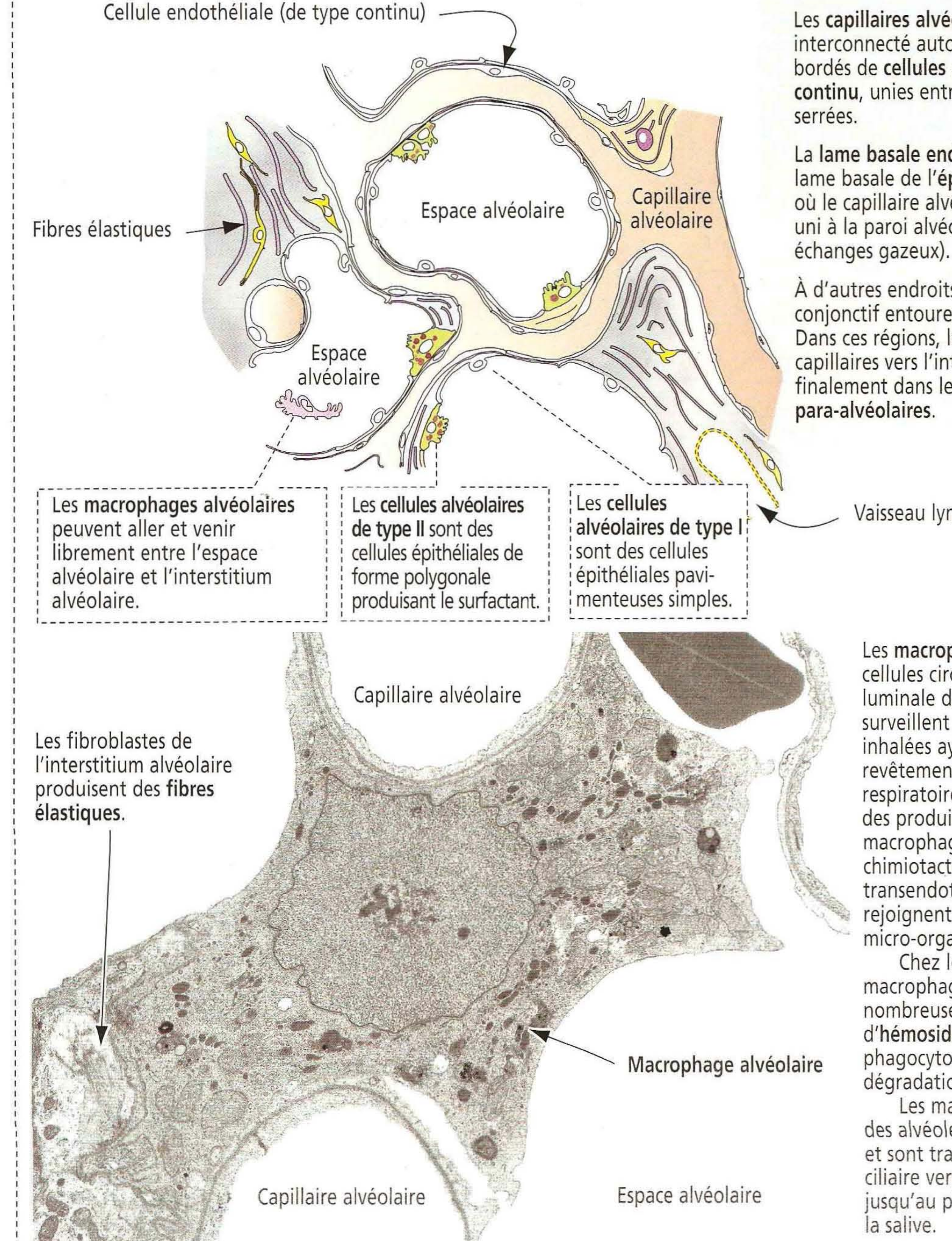
Chez la plupart des patients, le blocage des canaux pancréatiques par du mucus provoque un dysfonctionnement pancréatique. Les petits canaux pancréatiques libèrent un fluide riche en bicarbonate sous le contrôle de la sécrétine. La sécrétine est produite par les cellules entéro-endocrines en réponse aux substances acides gastriques en excès pénétrant dans le duodénum (voir Chapitre 17, Glandes exocrines du tube digestif, foie et voies biliaires).

Au niveau de la peau, la présence excessive de sécrétion saline par les glandes sudoripares permet le diagnostic de la mucoviscidose (voir Chapitre 11, Téguments).

Le traitement de la maladie est un traitement physique facilitant le drainage bronchique, le traitement antibiotique des infections et l'apport substitutif d'enzyme pancréatique.

Figure 13-17

Macrophages et drainage lymphatique



Les **capillaires alvéolaires** forment un réseau interconnecté autour des alvéoles et sont bordés de **cellules endothéliales de type continu**, unies entre elles par des jonctions serrées.

La **lame basale endothéliale** fusionne avec la lame basale de l'**épithélium alvéolaire** au niveau où le capillaire alvéolaire est très étroitement uni à la paroi alvéolaire (site favorable aux échanges gazeux).

À d'autres endroits, des composants de tissu conjonctif entourent le capillaire alvéolaire. Dans ces régions, les fluides peuvent circuler des capillaires vers l'interstitium pour se drainer finalement dans les **lymphatiques para-alvéolaires**.

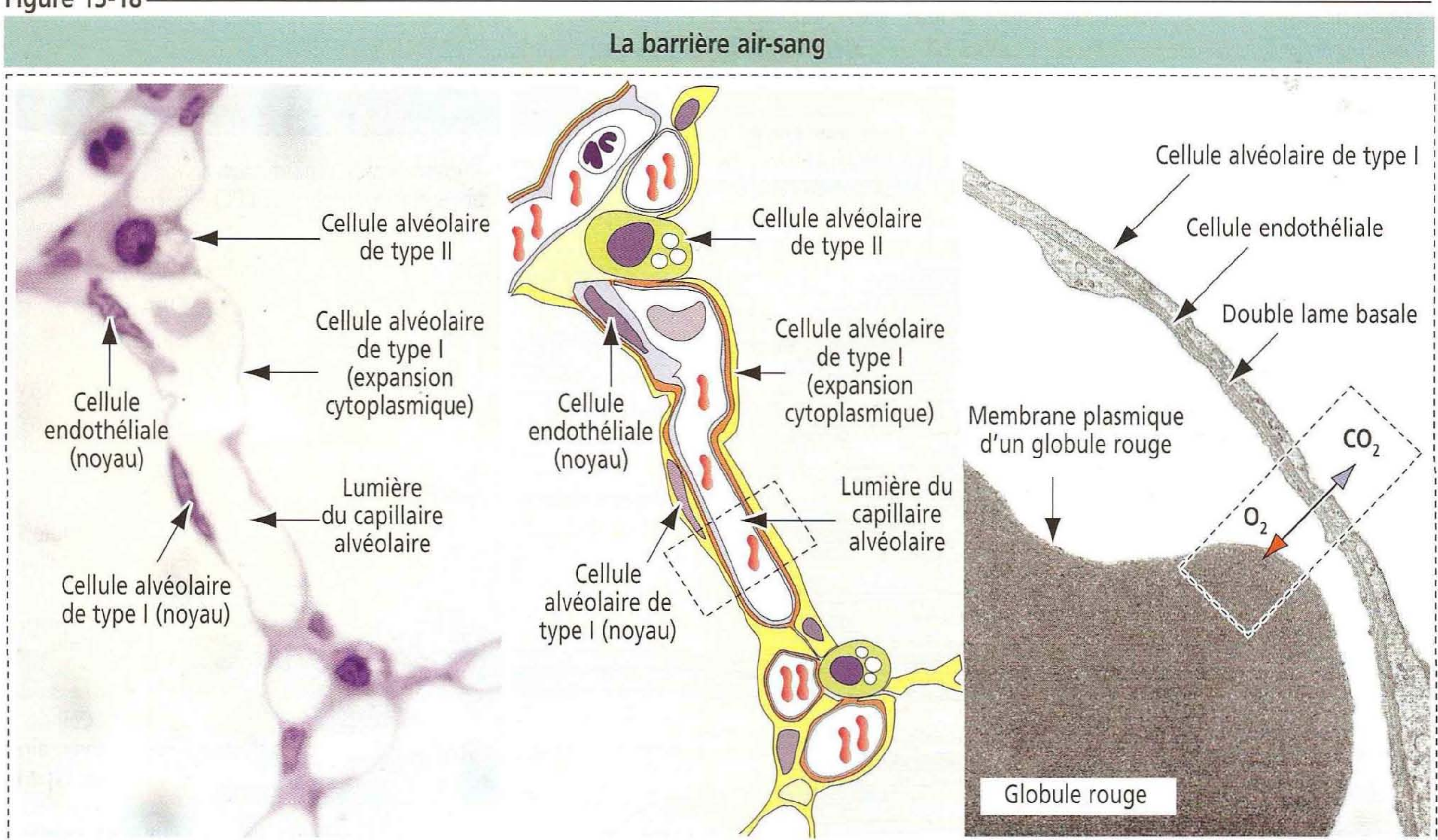
Les **macrophages alvéolaires** sont des cellules circulant librement à la surface luminale des alvéoles. Ces cellules surveillent toutes poussières ou bactéries inhalées ayant échappé au piège du revêtement muqueux de la voie respiratoire. Lorsqu'ils sont stimulés par des produits métaboliques bactériens, les macrophages libèrent des facteurs chimiotactiques induisant la migration transendothéliale des leucocytes qui les rejoignent pour neutraliser les micro-organismes invasifs.

Chez les patients cardiaques, les macrophages alvéolaires contiennent de nombreuses vacuoles remplies d'**hémosidérine**, résultant de la phagocytose de globules rouges et de la dégradation de leur hémoglobine.

Les macrophages alvéolaires migrent des alvéoles vers la surface de la bronche et sont transportés par le mouvement ciliaire vers les voies aériennes supérieures jusqu'au pharynx où ils sont déglutis avec la salive.

Figure 13-18

La barrière air-sang



Le poumon est un organe d'échanges gazeux ayant pour but d'approvisionner le sang en O_2 et de le débarrasser de son CO_2. Les capillaires alvéolaires sont étroitement accolés à la lumière alvéolaire. Un échange gazeux par **diffusion passive** se produit à travers la **barrière air-sang** constituée (1) des expansions cytoplasmiques des **cellules alvéolaires de type I** ; (2) d'une **double lame basale** synthétisée par les cellules alvéolaires de type I et les cellules endothéliales ; (3) des extensions cytoplasmiques des **cellules endothéliales** continues ; (4) de la membrane plasmique des **globules rouges**. Les cellules alvéolaires de type II contribuent indirectement aux échanges gazeux en sécrétant du **surfactant**, un complexe lipido-protéique qui réduit la tension superficielle de l'alvéole et l'empêche de se collaber.

Application clinique : échanges gazeux alvéolaires et équilibre acido-basique

Les modifications de la **pression partielle en CO_2 (appelée** PCO_2**), provoquées par une ventilation inadéquate, aboutissent à des perturbations de l'**équilibre acido-basique **entraînant, de ce fait, une altération du** pH sanguin. **Une augmentation de la PCO_2 diminue le pH sanguin ; une diminution de la PCO_2** l'augmente. Une augmentation de la ventilation fait baisser la PCO_2. La PCO_2 augmente lorsque la ventilation diminue. Le pH sanguin et la PCO_2 sont deux régulateurs essentiels du rythme ventilatoire perçus par des **chémorécepteurs** situés dans le cerveau (substance blanche) et les corpuscules carotidiens et aortiques.

La mucoviscidose résulte d'une déficience du transport du Cl^- par les glandes sous-muqueuses de la muqueuse respiratoire, les canaux excréteurs des glandes sudoripares et d'autres épithéliums (Figure 13-14).

L'étude de la séquence du **gène de la mucoviscidose** sur le chromosome 7 montre qu'il code pour une protéine appelée **régulateur de conductance transmembranaire de la mucoviscidose** (CFTR), appartenant à la **famille des transporteurs ABC** — ainsi appelés car ils contiennent des domaines de liaison à l'adénosine triphosphate (ATP) ou *ATP-binding cassettes* et ont besoin de l'hydrolyse de l'ATP pour transporter des ions, des sucres et des acides aminés. Chez 70 % des patients atteints de mucoviscidose, l'acide aminé 508 — sur un total de 1480 acides aminés de la protéines CFTR — fait défaut.

Par rapport aux autres membres de la famille des transporteurs ABC, CFTR a la particularité d'avoir besoin à la fois de l'hydrolyse de l'ATP et d'une phosphorylation dépendante de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) pour fonctionner comme canal pour le chlore.

Chez les patients atteints de mucoviscidose, des mutations héréditaires de CFTR entraînent un défaut de transport du chlore et une augmentation de l'absorption du sodium. Le canal CFTR transporte également les **ions bicarbonate.** On sait à présent que des mutations héréditaires de CFTR provoquent l'interruption du transport du bicarbonate. Nous avons déjà précisé que le pancréas exocrine sécrètent des enzymes digestives dans un liquide riche en bicarbonate.

La reconnaissance récente du rôle des **cellules de Clara dans le transport du chlore** est une découverte de grande importance clinique.

Figure 13-19

Cellule alvéolaire de type II

Jonctions entre cellules alvéolaires de type I et de type II

Corps lamellaires

Cellule alvéolaire de type II

Composition du surfactant alvéolaire

Phospholipide dipalmitoyl-phosphatidylcholine (DPPC) (40 %)

Cholestérol (50 %)

Protéines (10 %)

SP-A

SP-B

SP-C

Espace alvéolaire

Globule rouge

Cellule endothéliale

Lame basale

Surfactant

Cellule alvéolaire de type I

Le surfactant pulmonaire est synthétisé par les cellules alvéolaires de type II et stocké dans des **corps lamellaires** avant d'être sécrété. **Les cellules de Clara produisent également du surfactant.** Le surfactant contient trois composants principaux : du phospholipide DPPC, du cholestérol et des protéines du surfactant (SP). **SP-A et SP-B se combinent avec le DPPC à l'intérieur des corps lamellaires. Dans l'espace alvéolaire, SP-B et SP-C stabilisent le manteau de surfactant.**

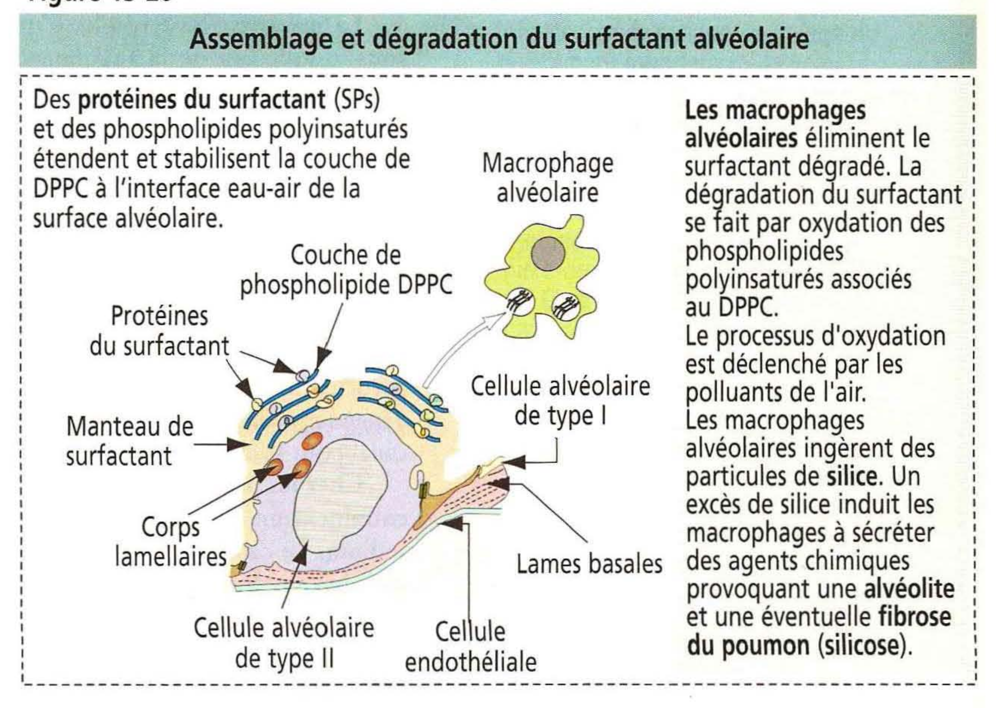
Partie respiratoire du poumon

Les bronchioles terminales donnent naissance à trois générations de **bronchioles respiratoires** (de 0,5 à 0,2 mm de diamètre).

Les bronchioles respiratoires représentent la transition entre la partie conductrice et la partie respiratoire du poumon (Figure 13-15). Elles sont bordées initiale-

Figure 13-20

Assemblage et dégradation du surfactant alvéolaire



Des **protéines du surfactant** (SPs) et des phospholipides polyinsaturés étendent et stabilisent la couche de DPPC à l'interface eau-air de la surface alvéolaire.

Les macrophages alvéolaires éliminent le surfactant dégradé. La dégradation du surfactant se fait par oxydation des phospholipides polyinsaturés associés au DPPC.
Le processus d'oxydation est déclenché par les polluants de l'air.
Les macrophages alvéolaires ingèrent des particules de **silice**. Un excès de silice induit les macrophages à sécréter des agents chimiques provoquant une **alvéolite** et une éventuelle **fibrose du poumon (silicose)**.

ment par **une seule couche de cellules épithéliales cubiques**, dont certaines sont ciliées. L'épithélium devient **cubique bas** et **non cilié** dans les ramifications suivantes. La bronchiole respiratoire se subdivise pour donner naissance à un **canal alvéolaire** (voir Figure 13-15). Le canal alvéolaire se continue avec le **sac alvéolaire. Plusieurs alvéoles s'ouvrent dans un sac alvéolaire.**

L'alvéole est l'unité fonctionnelle de l'acinus pulmonaire

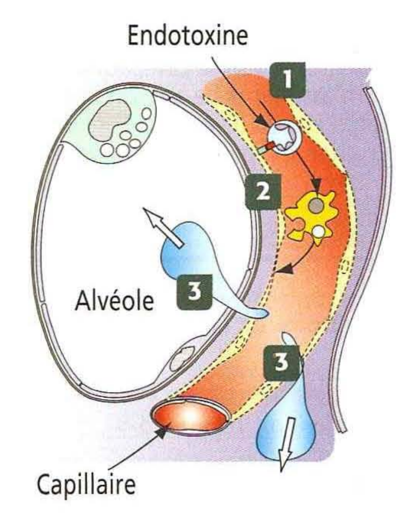
Dans chaque poumon, environ 300 millions de sacs aériens, ou **alvéoles**, représentent une surface totale de 75 m^2 pour les échanges d'oxygène et de dioxyde de carbone. Chaque alvéole possède une paroi fine contenant des capillaires bordée de **cellules épithéliales pavimenteuses simples** formant une partie de la **barrière air-sang** (voir Figure 13-18).

L'**épithélium alvéolaire** est constitué de deux types cellulaires (voir Figures 13-16 et 13-18) : (1) des **cellules alvéolaires de type I**, représentant environ **40 %** de la population cellulaire épithéliale mais recouvrant **90 %** de la surface alvéolaire ; et (2) des **cellules alvéolaires de type II**, correspondant à environ **60 %** des cellules mais ne recouvrant que **10 %** de la surface alvéolaire.

Chaque alvéole s'ouvre dans un sac alvéolaire. Néanmoins, quelques-uns s'ouvrent directement dans la bronchiole respiratoire (voir Figure 13-15). **Cette disposition parti-**

Figure 13-21

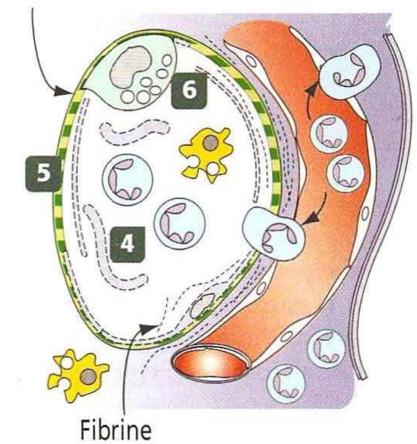
Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et œdème pulmonaire



1 Une endotoxine induit la libération de substances pro-inflammatoires qui provoquent l'attachement de neutrophiles aux cellules endothéliales.

2 Les neutrophiles libèrent des enzymes protéolytiques qui, associées à l'endotoxine, endommagent les cellules endothéliales. Des macrophages sont activés par des cytokines inflammatoires et participent aux lésions cellulaires endothéliales.

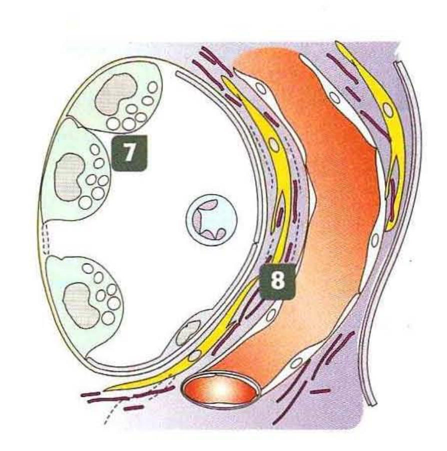
3 La barrière alvéole-capillaire devient perméable et des cellules et du liquide pénètrent dans l'interstitium et l'espace alvéolaire.



4 Faisant suite à la lésion de la cellule endothéliale, les cellules alvéolaires de type I meurent, mettant à nu la face alvéolaire de la barrière. On observe des neutrophiles et des macrophages dans la lumière et l'interstitium alvéolaires.

5 De la fibrine et des débris cellulaires s'accumulent dans la lumière alvéolaire formant une **membrane hyaline**.

6 La fibrine inhibe la synthèse du surfactant par les cellules alvéolaires de type II.



7 Un processus de réparation peut restaurer une fonction normale ou provoquer une fibrose progressive. Les cellules alvéolaires de type II prolifèrent, rétablissent la production de surfactant et se différencient en cellules alvéolaires de type I.

8 En cas de lésions initiales sévères, les fibroblastes interstitiels prolifèrent, une fibrose interstitielle et intra-alvéolaire progressive se développe et les échanges gazeux sont fortement perturbés.

Œdème pulmonaire cardiogénique

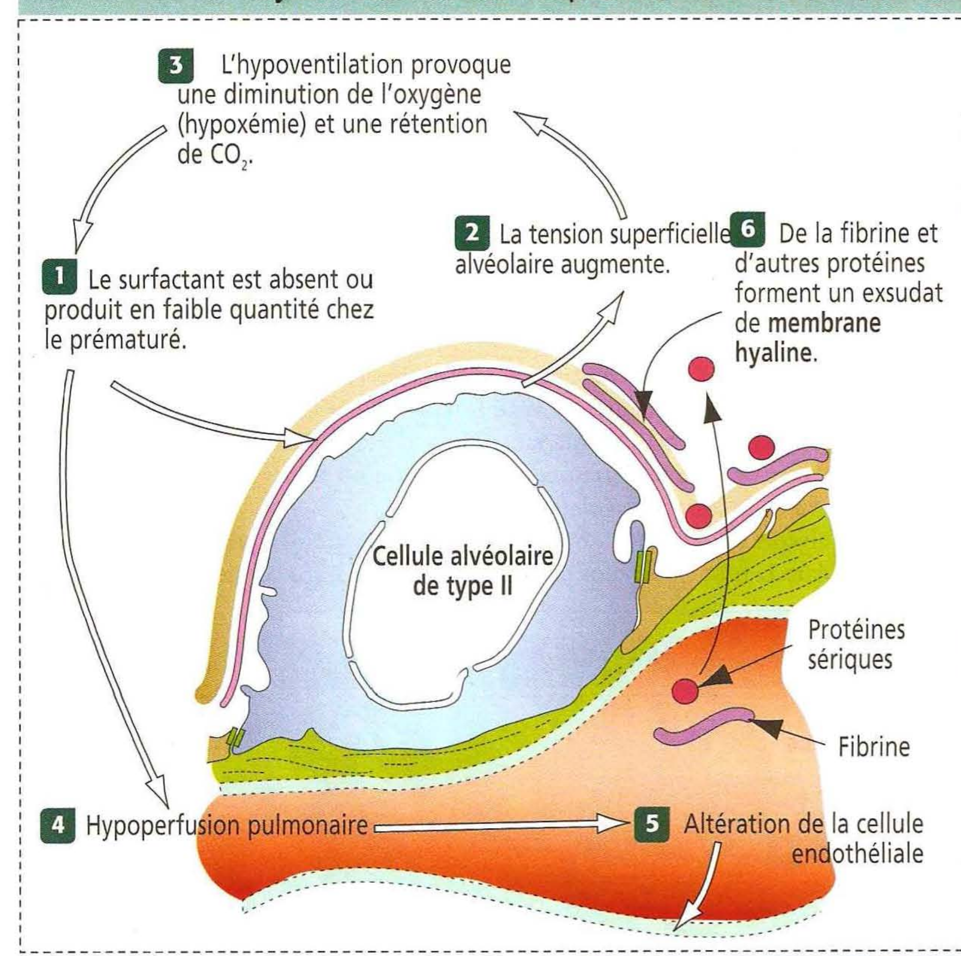
Un dysfonctionnement du ventricule gauche est la cause principale de ce type d'œdème pulmonaire.

Les capillaires pulmonaires sont dilatés et une augmentation de la pression hydrostatique provoque un œdème interstitiel et alvéolaire.

Dans la lumière des alvéoles dilatés, on observe de nombreux leucocytes et globules rouges et un liquide riche en protéines.

Figure 13-22

Syndrome de détresse respiratoire néonatale (SDR) : maladie des membranes hyalines



Déficit en surfactant

Le surfactant est synthétisé par les cellules alvéolaires de type II à partir de la 35e semaine de gestation. **Les corticoïdes induisent la synthèse de surfactant chez le fœtus. Des taux élevés d'insuline** (mère diabétique) **peuvent inhiber l'effet des corticoïdes.** Les enfants de mère diabétique ont un risque plus élevé de développer une maladie des membranes hyalines.

Le surfactant réduit la tension superficielle à l'intérieur des alvéoles. Il faut une pression basse pour que les alvéoles restent ouverts.

Le surfactant maintient également l'expansion des alvéoles en adaptant la tension superficielle à la taille des alvéoles.

Chez le nouveau-né, un **déficit en surfactant** provoque un collapsus des poumons (**atélectasie**) à chaque respiration successive. Une hypoxémie diminue la synthèse de surfactant.

Chez le prématuré, le **SDR** se complique de la formation d'un exsudat riche en protéine (dont la fibrine) dans l'espace alvéolaire, formant une **membrane hyaline** qui provoque la rétention de CO_2.

culière permet de distinguer la bronchiole respiratoire de la bronchiole terminale, dont la paroi n'est pas associée aux alvéoles.

L'épithélium cubique bas de la bronchioles respiratoire est en continuité avec les cellules alvéolaires de type I pavimenteuses de l'alvéole (voir Figure 13-9).

Les cellules alvéolaires de type II sécrètent le surfactant pulmonaire

Les cellules alvéolaires de type II prédominent aux **angles formés par les septa alvéolaires adjacents.** Contrastant avec les cellules alvéolaires de type I plus aplaties, les cellules alvéolaires de type II sont de forme polygonale et s'étendent au-dessus du niveau de l'épithélium avoisinant.

La surface libre des cellules alvéolaires de type II est recouverte de courtes microvillosités. Le cytoplasme contient des **corps lamellaires** denses limités par une membrane correspondant aux granules sécrétoires contenant le **surfactant** (voir Figure 13-19).

Le surfactant est libéré par exocytose et s'étend sous forme d'une fine couche liquidienne qui recouvre normalement la surface alvéolaire. Par ce mécanisme, **le surfactant pulmonaire abaisse la tension superficielle de l'interface air-fluide et réduit ainsi la tendance qu'ont les alvéoles à se collaber à la fin de l'expiration.** Les cellules de Clara, situées dans les bronchioles terminales, sécrètent également du surfactant.

Le surfactant contient (1) des **phospholipides**, (2) du **cholestérol** et (3) des **protéines** (voir Figure 13-19).

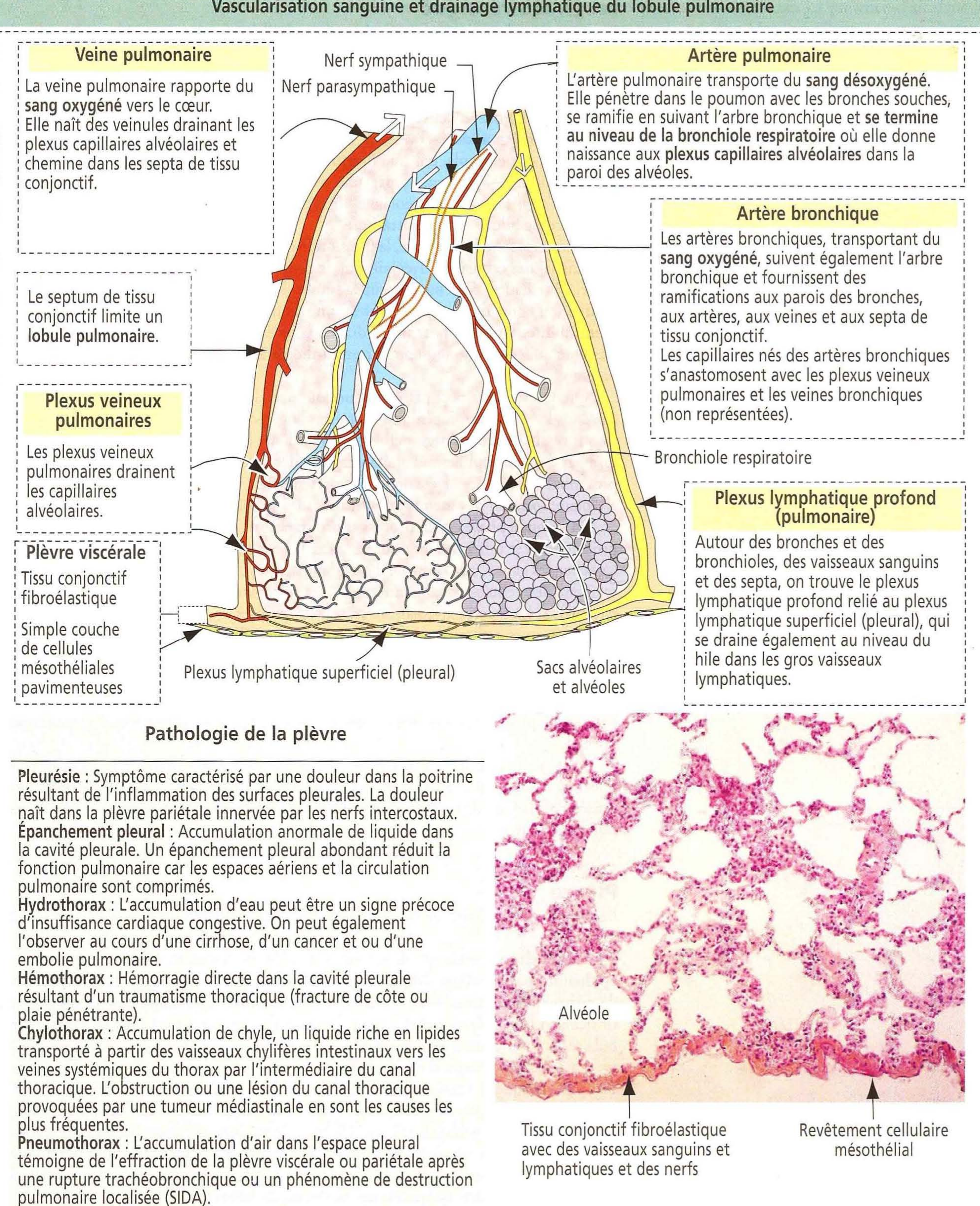
Les **protéines spécifiques du surfactant** (SPs) sont représentées par une **glycoprotéine hydrophile** (SP-A) et par **deux protéines hydrophobes** (SP-B et SP-C).

À l'intérieur des corps lamellaires, SP-A et SP-B transforment le **phospholipide dipalmitoylphosphatidylcholine** (**DPPC**) en une molécule de surfactant mature.

Dans l'espace alvéolaire, SP-B et SP-C **stabilisent** la couche de phospholipide et renforcent le rôle de surfactant du complexe phospholipide DPPC-protéine (voir Figure 13-20).

Le turn-over du surfactant est facilité par l'activité phagocytaire des macrophages alvéolaires (voir Figures 13-17 et 13-20).

Figure 13-23



Une autre fonction des cellules alvéolaires de type II est **de maintenir l'intégrité et de réparer l'épithélium alvéolaire en cas de lésion.** Lorsque des cellules alvéolaires de type I sont endommagées, les cellules alvéolaires de type II augmentent en nombre et se différencient en cellules analogues aux cellules alvéolaires de type I (voir Figure 13-20).

Application clinique : syndrome de détresse respiratoire aiguë

L'importance des composants de la cellule de l'alvéole devient évidente lorsque l'on analyse les principaux aspects du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

Le SDRA résulte de l'interruption de la barrière normale qui empêche la fuite du liquide des capillaires alvéolaires dans l'interstitium et les espaces alvéolaires.

Deux mécanismes peuvent altérer la barrière alvéolaire. Dans le premier mécanisme, une **augmentation de la pression hydrostatique dans les capillaires alvéolaires** — provoquée, par exemple, par une insuffisance ventriculaire gauche ou une sténose de la valvule mitrale — se traduit par une augmentation de la quantité de fluide et de protéines dans les espaces alvéolaires. L'œdème qui en résulte est appelé **œdème pulmonaire cardiogénique** ou **hydrostatique**.

Dans le second mécanisme, la pression hydrostatique est normale mais le revêtement endothélial des capillaires alvéolaires ou le revêtement épithélial des alvéoles est endommagé. L'inhalation d'agents tels que la fumée, l'eau (immersion), les endotoxines bactériennes (au cours d'une septicémie) ou un traumatisme peuvent entraîner un défaut de **perméabilité**. Une composante cardiaque peut éventuellement se surajouter. Bien que l'œdème qui en résulte soit appelé **non cardiogénique**, il peut coexister avec une cardiopathie.

On observe un aspect pathologique commun de lésion alvéolaire diffuse (Figure 13-21) dans le SDRA cardiogénique et non cardiogénique. La **première phase** du SDRA est un **processus exsudatif aigu** défini par un œdème interstitiel et alvéolaire, une infiltration par des neutrophiles, une hémorragie et des dépôts de fibrine. Les débris cellulaires, provenant de cellules alvéolaires de type I mortes, et la fibrine déposée dans l'espace alvéolaire forment des **membranes hyalines** (Figure 13-22).

La **seconde phase** est un **processus prolifératif** au cours duquel les cellules alvéolaires prolifèrent et se différencient pour restaurer le revêtement épithélial alvéolaire, ramenant les échanges gazeux à la normale dans la plupart des cas. Dans d'autres cas, l'interstitium contient des cellules inflammatoires et des fibroblastes. Les fibroblastes prolifèrent et envahissent les espaces alvéolaires à travers des orifices de la lame basale. Les membranes hyalines sont soit éliminées par phagocytose, soit infiltrées de fibroblastes.

La **troisième phase** est une **fibrose chronique** et une occlusion des vaisseaux sanguins. Du fait que le SDRA fait partie d'une réponse inflammatoire systémique, l'évolution du processus pulmonaire dépend de l'amélioration de l'état général du patient. Le pronostic est en règle favorable avec restauration d'une fonction pulmonaire normale.

Le diagnostic d'un SDRA repose sur l'examen clinique (dyspnée, cyanose et tachypnée) et radiologique. Le traitement est fondé sur la neutralisation du désordre ayant causé le SDRA et sur l'apport d'un soutien des échanges gazeux jusqu'à ce que la situation s'améliore.

Plèvre

La plèvre est constituée de deux couches : (1) une **couche viscérale** et (2) une **couche pariétale**.

La **couche viscérale** est étroitement accolée au poumon. Elle est bordée par un **épithélium pavimenteux simple**, appelé **mésothélium**, et constituée de cellules munies de **microvillosités apicales** reposant sur une lame basale appliquée sur un tissu conjonctif riche en **fibres élastiques**. Ce tissu conjonctif est en continuité avec les septa interlobulaires et interlobaires du poumon.

La **couche viscérale** scelle la surface pulmonaire, empêchant la fuite d'air dans la cavité thoracique. La **couche pariétale**, plus épaisse, comporte des adipocytes.

Les vaisseaux sanguins irriguant la plèvre viscérale dérivent des vaisseaux sanguins pulmonaires et bronchiques (Figure 13-23). L'irrigation vasculaire de la plèvre pariétale dérive des vaisseaux sanguins systémiques. On trouve des branches du nerf phrénique et des nerfs intercostaux dans la plèvre pariétale ; la plèvre viscérale reçoit des branches du nerf vague et des nerfs sympathiques innervant les bronches.

Application clinique : pathologie pleurale

Dans des **conditions normales**, la plèvre viscérale glisse silencieusement sur la plèvre pariétale au cours de la respiration. En revanche, en cas de **processus inflammatoire**, on peut détecter par l'auscultation des bruits de frottement caractéristiques.

Si du liquide s'accumule dans la cavité pleurale (**hydrothorax**), le poumon se collabe progressivement et le médiastin est déplacé du côté opposé. La présence d'air dans la cavité pleurale (**pneumothorax**), provoquée par une blessure pénétrante, une rupture pulmonaire ou résultant d'un geste thérapeutique (immobiliser le poumon dans le traitement classique d'une tuberculose), entraîne également un collapsus pulmonaire.

Le collapsus du poumon résulte des propriétés de détente de ses fibres élastiques. Dans le poumon normal, une telle détente est empêchée par une pression intrapleurale négative et par l'association étroite des feuillets pariétal et viscéral de la plèvre.

14. APPAREIL URINAIRE

L'appareil urinaire possède trois fonctions essentielles : (1) débarrasser le sang des nitrates et autres déchets du métabolisme par **filtration** et **excrétion** ; (2) équilibrer la concentration des fluides et des électrolytes de l'organisme, également par **filtration** et **excrétion** ; (3) assurer la **réabsorption** de petites molécules (acides aminés, glucose et peptides), d'ions (Na^+, Cl^-, Ca^{2+}, PO^{3-}) et d'eau dans le but de maintenir l'homéostasie sanguine (Gr. *homoios*, similaire ; *stasis*, maintien).

Le rein régule la **pression sanguine** en produisant une enzyme, la **rénine**. La rénine induit la conversion de l'**angiotensinogène** (une protéine plasmatique produite par le foie) en un composé actif, l'**angiotensine II**.

Le rein est également un **organe endocrine**. Il produit de l'**érythropoïétine**, un stimulant de la production des globules rouges par la moelle osseuse (pour le rôle de l'érythropoïétine, voir Chapitre 6, Sang et hématopoïèse). Il active aussi le **1,25-hydroxycholécalciférol**, un dérivé de la vitamine D impliqué dans le contrôle du métabolisme calcique (voir métabolisme de la vitamine D dans le Chapitre 19, Système endocrinien).

Le rein

L'appareil urinaire est constitué d'une paire de reins et d'uretères, de la vessie et de l'urètre. Chaque rein possède un **cortex** externe et une **médullaire** interne. Le cortex est divisé en deux régions **interne** et **externe**. La médullaire est formée par des masses coniques, les **pyramides médullaires**, dont les bases sont situées à la jonction entre le cortex et la médullaire. Une pyramide médullaire, avec la région corticale qui la recouvre extérieurement, constitue un **lobe rénal**.

Les limites de chaque lobe rénal sont représentées par les **colonnes rénales** (de Bertin), structures résiduelles correspondant à la fusion des lobes primitifs à l'intérieur du blastème métanéphrique. L'apex de chaque lobe rénal se termine dans une **papille** entourée d'un **calice mineur**. Chaque calice mineur collecte l'urine d'une papille. Les calices mineurs convergent pour former les **calices majeurs** qui à leur tour forment le **bassinet**.

Organisation du système vasculaire rénal

La principale fonction du rein est de **filtrer le sang** apporté par les artères rénales dérivant de l'aorte descendante.

Les reins reçoivent environ 20 % du sang éjecté par le cœur à chaque minute et filtrent environ 1,25 l de sang par minute. On retiendra que la totalité du sang de l'organisme passe par les reins en 5 minutes.

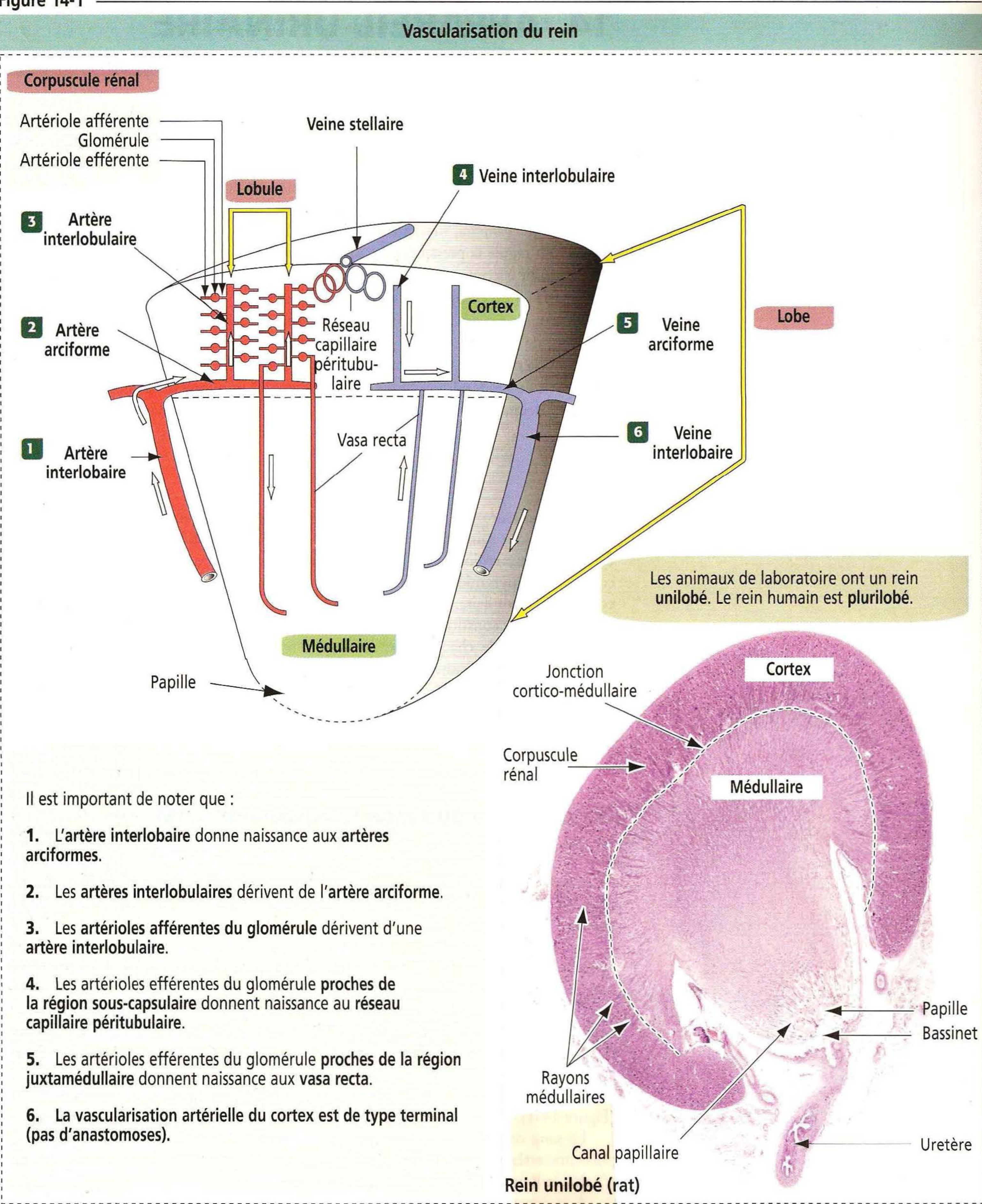
Environ 90 % du sang éjecté par le cœur gagnent le cortex rénal ; les 10 % restants atteignent la médullaire. 125 ml de filtrat sont approximativement produits par minute mais 124 ml en sont réabsorbés.

Environ 180 l d'ultrafiltrat sont produits en 24 heures et transportés à travers les tubules urinifères. Sur cette quantité, 178,5 l sont réabsorbés par les cellules tubulaires et retournent vers la circulation sanguine, tandis qu'1,5 l seulement est excrété sous forme d'**urine**.

Pour commencer, nous centrerons notre description sur la vascularisation du rein (Figure 14-1).

Le sang oxygéné est apporté par l'**artère rénale**. L'artère rénale donne naissance à plusieurs **artères interlobaires** cheminant dans la médullaire à travers les colonnes rénales, le long des faces latérales des pyramides.

À la jonction cortico-médullaire, les artères interlobaires se divisent en plusieurs branches à angle droit, modifiant leur trajet jusqu'alors vertical pour se diriger horizontalement en formant les **artères arciformes**, cheminant le long de la jonction cortico-médullaire. L'architecture de l'artère rénale est de type **terminal**. Il n'existe pas d'anastomoses entre les artères interlobulaires. Ce concept est important en pathologie rénale car il permet de comprendre que l'obstruction d'une artère entraîne une **nécrose segmentaire**. Un **infarctus rénal**, par exemple, peut être dû à la présence de plaques



d'athérosclérose dans l'artère rénale ou à l'embolisation de plaques d'athérosclérose provenant de l'aorte.

Les branches verticales émergeant des artères arciformes, les **artères interlobulaires**, pénètrent dans le cortex. Tout en montant vers le cortex externe, les artères interlobu-

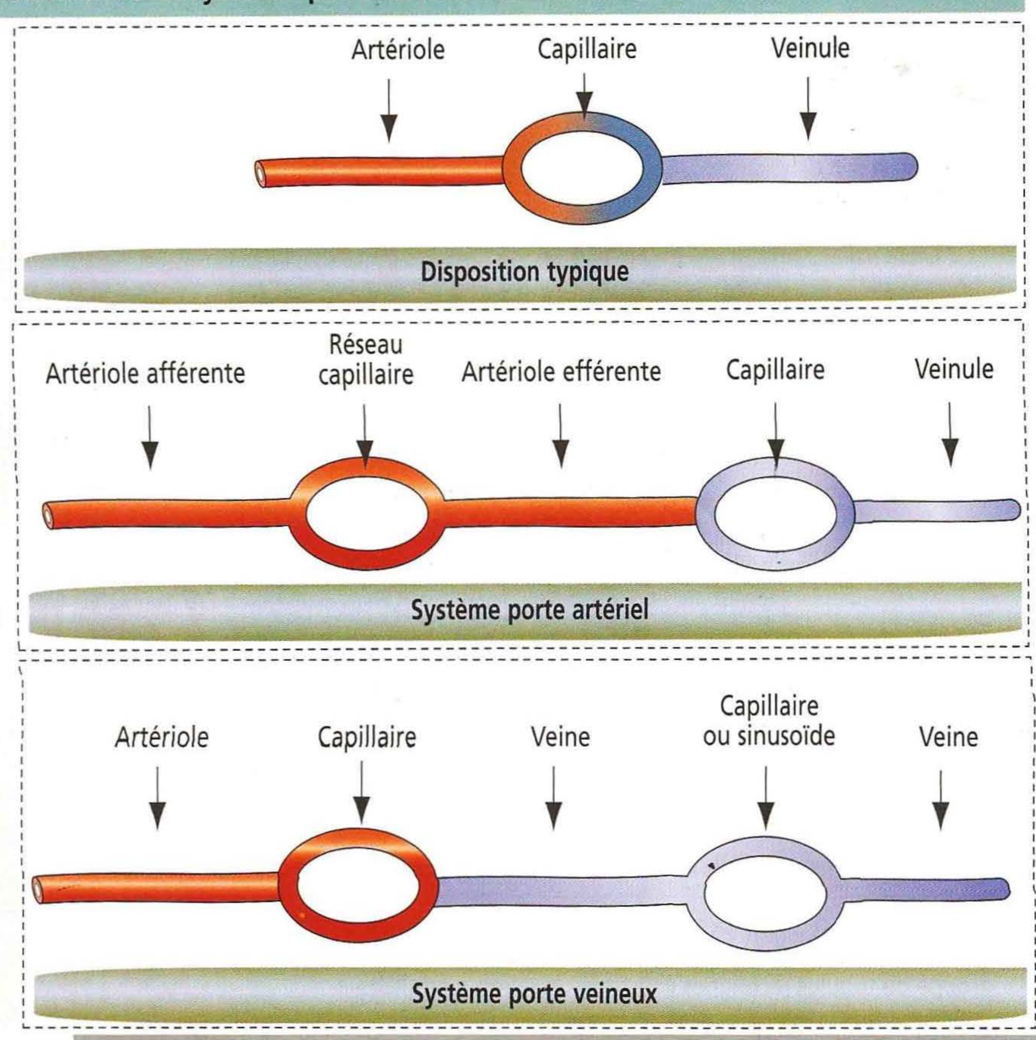
Figure 14-2

Comparaison entre les systèmes portes artériel et veineux

En général, un réseau capillaire s'interpose entre une artériole et une veinule.

Dans le rein, une artériole s'interpose entre deux réseaux capillaires. Une artériole afférente donne naissance à une masse de capillaires, le **glomérule.** Ces capillaires fusionnent pour former une artériole efférente qui donne naissance aux réseaux capillaires (réseau capillaire péritubulaire et vasa recta) entourant les néphrons.

Dans le foie et l'hypophyse, les veines alimentent un réseau capillaire ou sinusoïde très étendu se drainant dans une veine. Cet arrangement est appelé **système porte veineux.**



laires se ramifient plusieurs fois pour former les **artérioles afférentes du glomérule** (voir Figure 14-1).

L'artériole glomérulaire afférente, à son tour, forme le **réseau capillaire glomérulaire**, enveloppé par les deux couches de la **capsule de Bowman**, et se continue par l'**artériole efférente du glomérule.** Cette disposition particulière — un réseau capillaire flanqué de deux artérioles (au lieu d'une artériole et d'une veinule) — est appelée **glomérule** ou **système porte artériel.**

Le **système porte artériel** glomérulaire (Figure 14-2) est structurellement et fonctionnellement différent du **système porte veineux** du foie. Le glomérule et la capsule de Bowman qui l'entoure constituent le **corpuscule rénal** (encore appelé corpuscule de Malpighi).

La paroi cellulaire musculaire lisse de l'**artériole glomérulaire afférente** contient des cellules de type épithélial, appelées **cellules juxtaglomérulaires**, dont les granules sécrétoires contiennent de la **rénine.** On peut observer quelques cellules juxtaglomérulaires dans la paroi de l'artériole glomérulaire efférente.

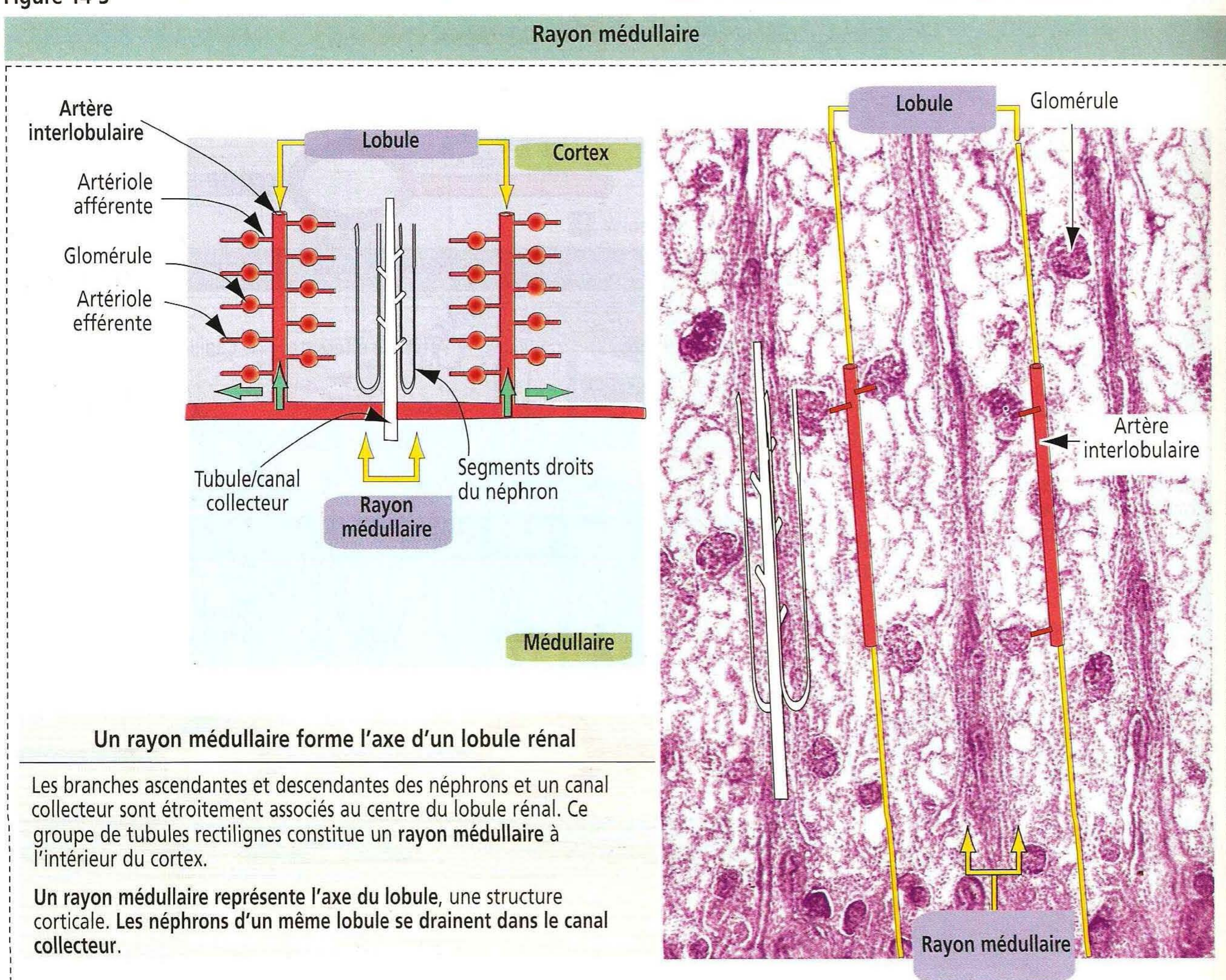
Vasa recta

Selon la localisation du corpuscule rénal, l'artériole glomérulaire efférente forme deux réseaux capillaires distincts :

1. Un **réseau capillaire péritubulaire**, entourant les segments **corticaux** des tubules urinifères superficiels. Le réseau capillaire péritubulaire se draine, successivement, dans la veine stellaire, la **veine interlobulaire** qui converge avec ses homologues pour former la **veine arciforme.** Les veines arciformes se drainent dans les **veines interlobaires** qui se jettent dans la **veine rénale.**

2. Les **vasa recta (vaisseaux droits)**, formés par de multiples ramifications des artérioles efférentes près de la jonction corticomédullaire. Les composants **descendants**

Figure 14-3



Un rayon médullaire forme l'axe d'un lobule rénal

Les branches ascendantes et descendantes des néphrons et un canal collecteur sont étroitement associés au centre du lobule rénal. Ce groupe de tubules rectilignes constitue un **rayon médullaire** à l'intérieur du cortex.

Un rayon médullaire représente l'axe du lobule, une structure corticale. **Les néphrons d'un même lobule se drainent dans le canal collecteur.**

(**artériels**) des vasa recta s'étendent dans la **médullaire**, parallèlement aux segments médullaires des tubes urinifères, selon un trajet en épingle à cheveu puis regagnent la jonction corticomédullaire sous forme des vaisseaux **ascendants** (**veineux**).

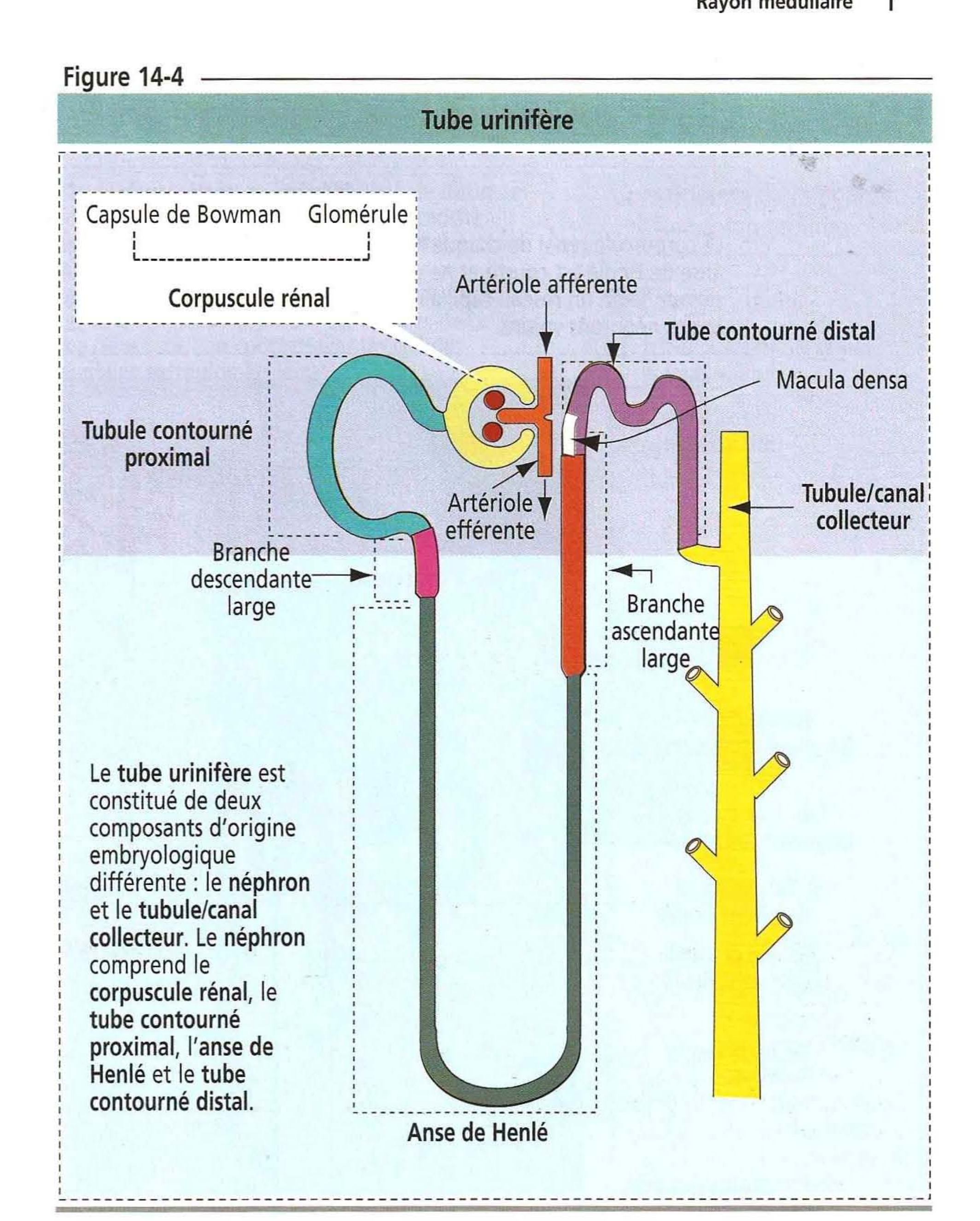
Il faut noter que la vascularisation de la médullaire rénale dérive en grande partie des artérioles glomérulaires efférentes. Les vasa recta descendants pénètrent plus ou moins profondément dans la médullaire, longeant les **branches descendante** et **ascendante** de l'**anse de Henlé** et les **canaux collecteurs**. Des branches latérales connectent les vasa recta ascendants aux **veines interlobulaires** et **arciformes**.

Différence entre lobe et lobule

Une **pyramide médullaire rénale** est une structure **médullaire** limitée latéralement par des artères interlobaires. La jonction corticomédullaire en représente la base et la papille, le sommet.

Un **lobule rénal** est une structure **corticale** que l'on peut définir de deux façons (voir Figure 14-1) : (1) le lobule rénal est une portion de cortex **flanquée de deux artères interlobulaires ascendantes adjacentes**. Chaque artère interlobulaire donne naissance à une série de glomérules, chacun constitué d'une artériole glomérulaire afférente, d'un réseau capillaire et d'une artériole glomérulaire efférente. (2) Le lobule rénal est constitué d'un seul **canal collecteur** (de Bellini) et des néphrons environnants qui se drainent dans ce canal. La portion étroite des néphrons, associée au canal collecteur, est appelée un **rayon médullaire** (de Ferrein). Un **rayon médullaire** correspond à l'**axe du lobule** (Figure 14-3).

Figure 14-4



Il faut remarquer que **le cortex contient de nombreux lobules et que chaque lobule ne renferme qu'un rayon médullaire.**

Le tube (ou tubule) urinifère est constitué d'un néphron et d'un canal collecteur

Chaque rein possède environ 1,3 million de tubules urinifères entourés par un tissu de soutien contenant du tissu conjonctif lâche, des vaisseaux sanguins, des lymphatiques et des nerfs. Chaque tube urinifère est constitué de deux segments embryologiquement distincts (Figure 14-4) : (1) le **néphron** et (2) le **canal collecteur.**

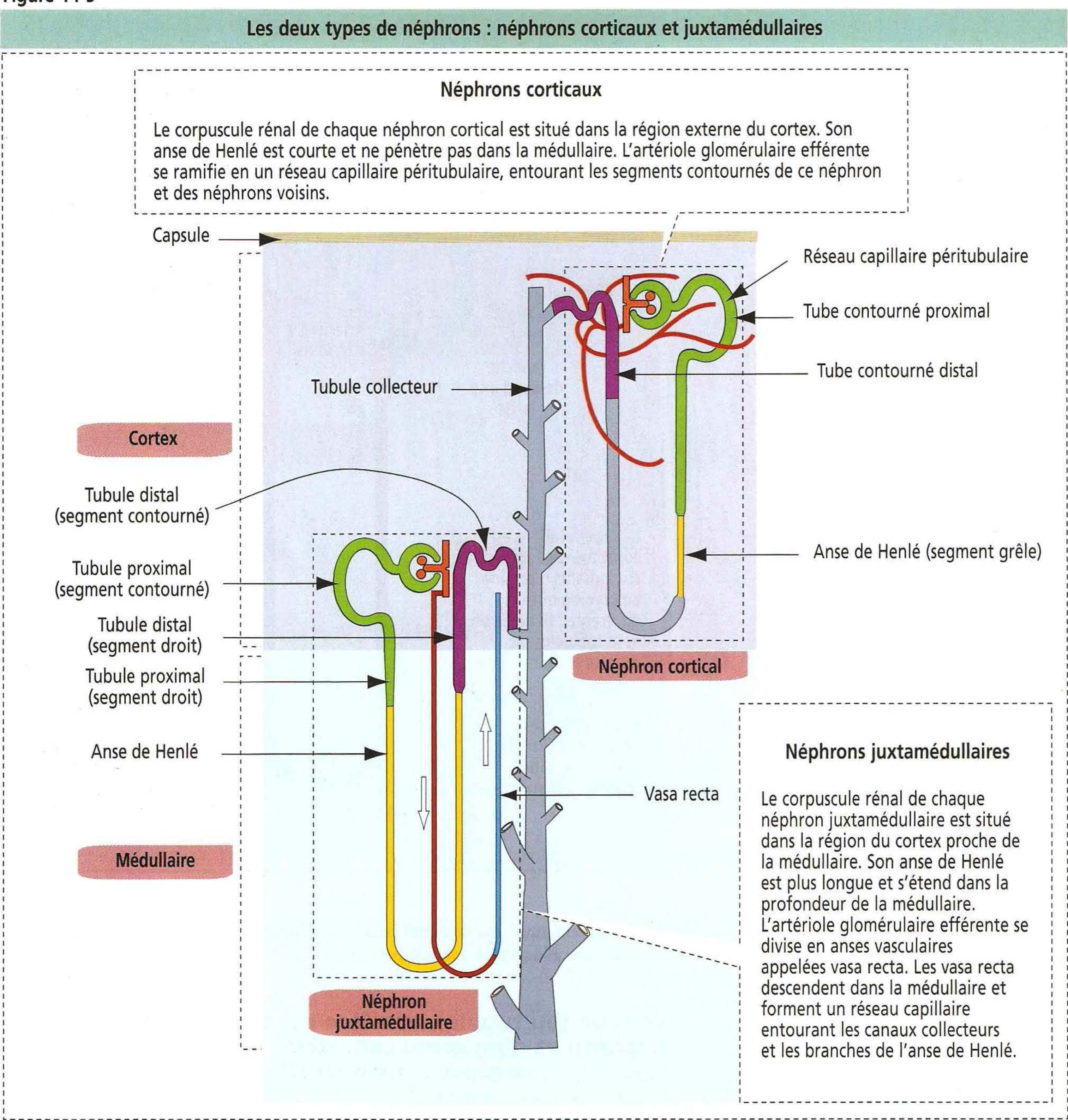
Le **néphron** comprend deux parties : (l) le **corpuscule rénal** (300 µm de diamètre) et (2) un long **tubule rénal** (5 à 7 mm de long).

Le **tubule rénal** est constitué de plusieurs régions : (1) le **tube** (ou tubule) **contourné proximal,** (2) l'**anse de Henlé** et (3) le **tube** (ou tubule) **contourné distal** qui se vide dans le **tubule collecteur.**

Le tubule collecteur est composé de trois segments : un **segment cortical** et les tubules collecteurs **médullaire externe** et **médullaire interne.** Les **branches descendante large** et **ascendante large de Henlé** relient respectivement les tubes contournés proximal et distal à la partie grêle de l'anse de Henlé.

Selon la localisation des corpuscules rénaux, les néphrons peuvent être **corticaux** ou **juxtamédullaires.** Les tubules rénaux dérivés des **néphrons corticaux** ont une anse de Henlé **courte** qui ne pénètre pas dans la médullaire. Les tubules rénaux des **néphrons juxtamédullaires** ont une anse de Henlé **longue** s'enfonçant profondément dans la médullaire (Figure 14-5).

Figure 14-5



Le néphron : le corpuscule rénal est l'unité de filtration du rein

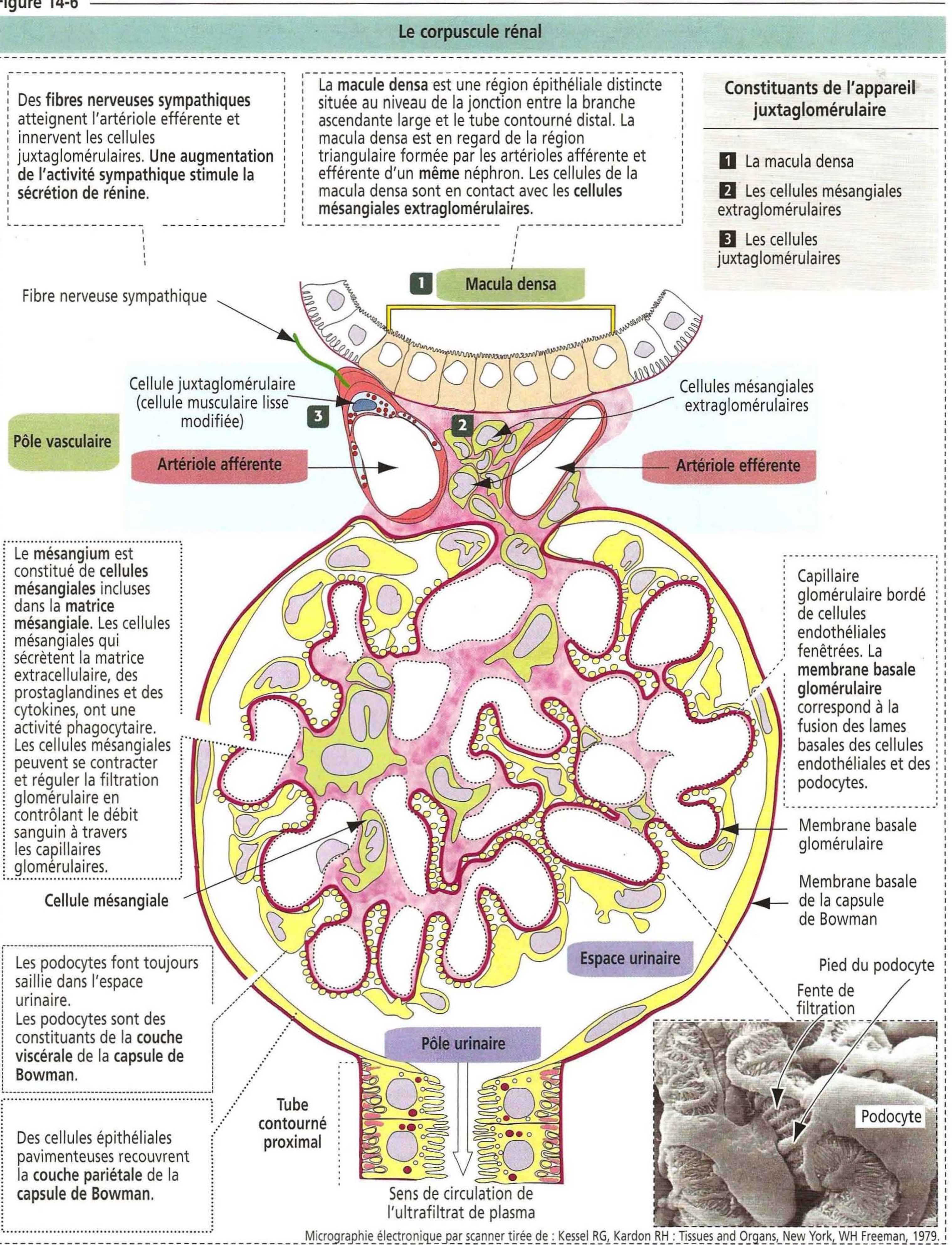
Le **corpuscule rénal**, ou **corpuscule de Malpighi** (Figure 14-6), est constitué de la **capsule de Bowman** qui revêt un peloton capillaire, le **glomérule**.

La **capsule de Bowman** est formée de deux couches : (1) la **couche viscérale**, attachée au peloton capillaire et (2) la **couche pariétale** associée au tissu conjonctif de soutien.

La couche viscérale est bordée de cellules épithéliales appelées **podocytes**, renforcées par une lame basale. La couche pariétale est recouverte d'un **épithélium pavimenteux simple** reposant sur une lame basale, en continuité avec l'**épithélium cubique simple** du tube contourné proximal.

Entre les couches viscérale et pariétale de la capsule, on trouve un **espace urinaire** (**espace de Bowman**) contenant l'**ultrafiltrat de plasma** (urine primaire). L'ultrafiltrat de

Figure 14-6

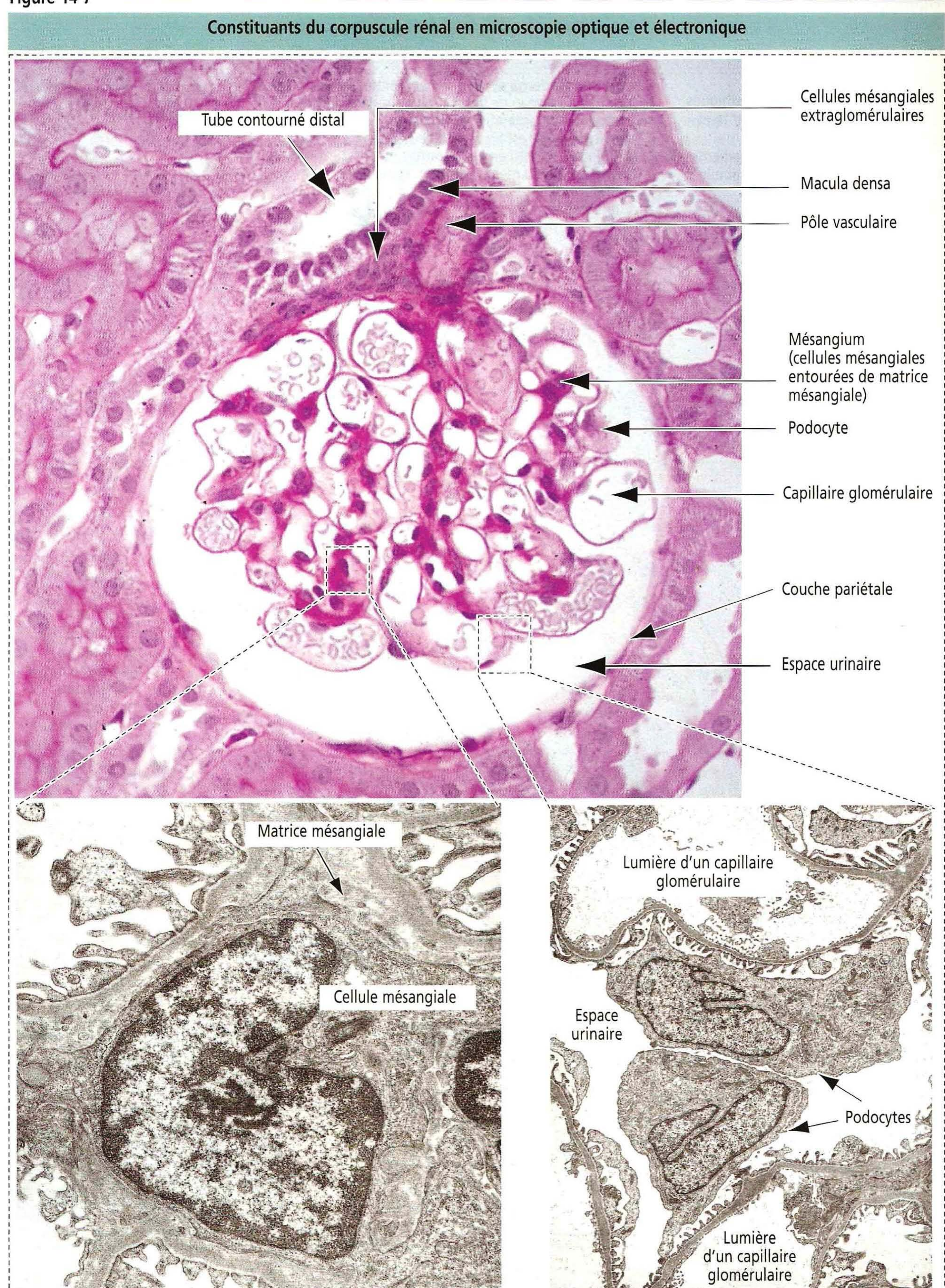


Micrographie électronique par scanner tirée de : Kessel RG, Kardon RH : Tissues and Organs, New York, WH Freeman, 1979.

plasma contient des traces de protéines. L'espace urinaire est en continuité avec la lumière du tube contourné proximal au niveau du **pôle urinaire**, passage par lequel

Figure 14-7

Constituants du corpuscule rénal en microscopie optique et électronique



l'ultrafiltrat de plasma s'écoule dans le tube contourné proximal. Le pôle opposé, site d'entrée et de sortie des artérioles glomérulaires afférente et efférente, est appelé **pôle vasculaire**.

Le **glomérule** est constitué de trois parties (Figure 14-7) :

1. Les **capillaires** glomérulaires, bordés par des **cellules endothéliales fenêtrées.**
2. Le **mésangium**, formé de **cellules mésangiales** incluses dans **la matrice mésangiale.**
3. Les **podocytes**, constituants de la **couche viscérale** de la capsule de Bowman. Il faut se rappeler que la **couche pariétale** de la capsule de Bowman est un épithélium pavimenteux simple.

Podocytes

Les podocytes possèdent de longs prolongements cellulaires ramifiés qui encerclent complètement la surface du capillaire glomérulaire. Les podocytes et les cellules endothéliales fenêtrées, avec les lames basales correspondantes, constituent la **barrière de filtration glomérulaire.**

Les terminaisons des prolongements cellulaires, les pédicelles, provenant du même podocyte ou de podocytes voisins, s'entremêlent pour recouvrir la lame basale et sont séparés les uns des autres par des interstices, les **fentes de filtration.** Les fentes de filtration sont enjambées par un matériel membraneux formant le **diaphragme de la fente de filtration** (Figure 14-8). Les pédicelles s'attachent à la lame basale par l'intermédiaire d'**$\alpha_3\beta_1$-intégrine.**

Le diaphragme de la fente de filtration est constitué d'une protéine, la **néphrine**, reliée aux filaments d'actine (de l'intérieur du pédicelle) par la protéine **CD2AP**. Il semble que la néphrine ralentisse le passage des molécules à travers les fenestrations endothéliales et les lames basales.

Outre les composants de la barrière de filtration glomérulaire, les autres facteurs limitants contrôlant le passage des molécules dans l'ultrafiltrat de plasma sont leur taille et leur charge électrique. Les molécules dont la taille est inférieure à 3,5 nm chargées positivement ou neutres sont filtrées plus facilement. L'albumine (3,6 nm et anionique) est peu filtrée.

Application clinique de la barrière de filtration glomérulaire : syndrome d'Alport et syndrome néphrotique congénital

Les **cellules endothéliales fenêtrées** des capillaires glomérulaires sont recouvertes d'une lame basale sur laquelle s'attachent les pieds podocytaires (voir Figure 14-8).

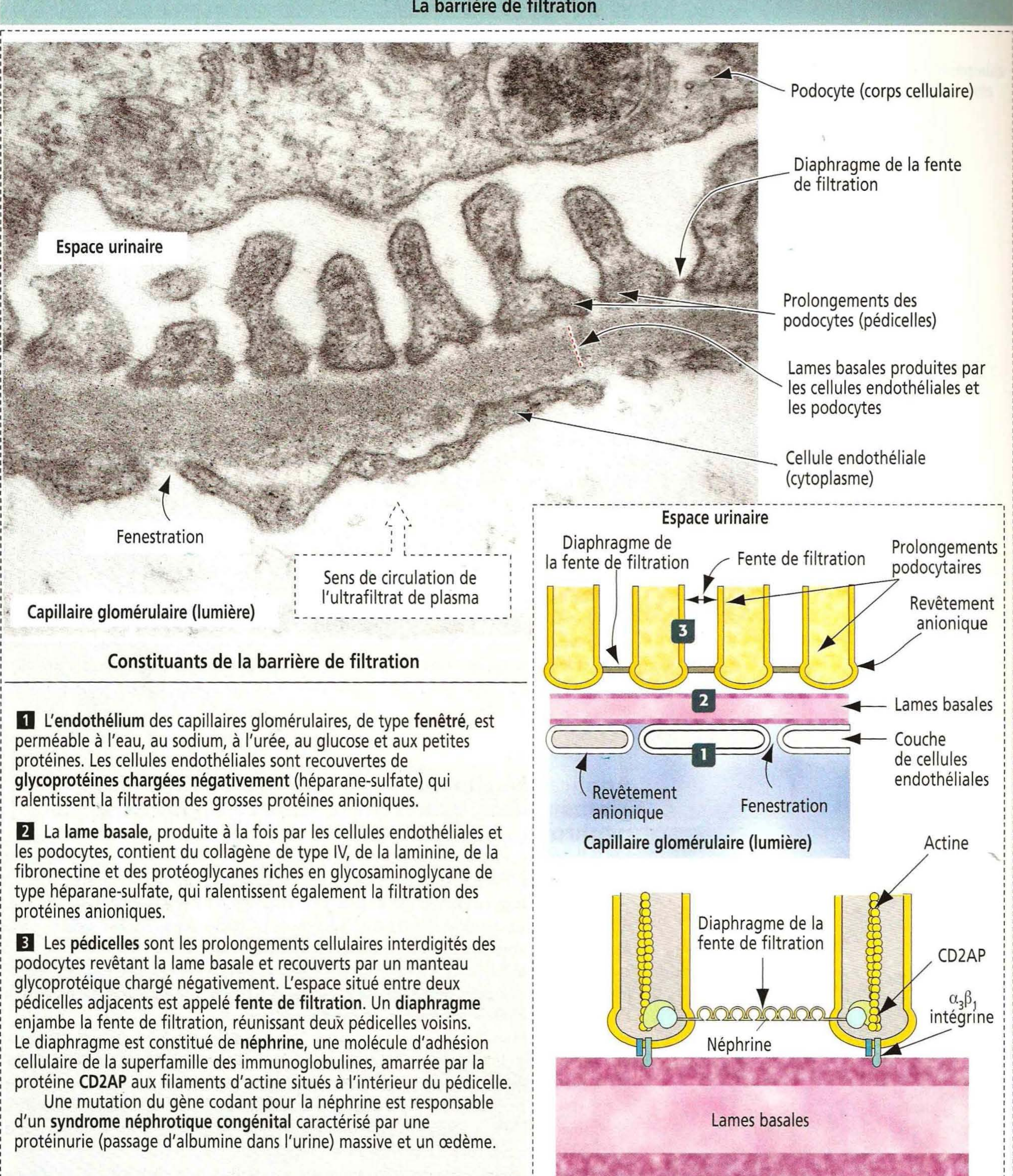
L'endothélium est perméable à l'eau, à l'urée, au glucose et aux petites protéines. La surface des cellules endothéliales est recouverte de glycoprotéines chargées négativement bloquant le passage des grosses protéines anioniques.

La **lame basale** endothéliale, étroitement associée à la lame basale produite par les podocytes, contient des protéines essentiellement représentées par le **collagène de type IV**, la **fibronectine**, la **laminine** et l'**héparane-sulfate.**

Chaque monomère de collagène de type IV est constitué de trois chaînes α formant une triple hélice. Il existe 6 chaînes (α1 à α6) codées par 6 gènes (*COL4A1* à *COL4A6*). Dans chaque monomère, deux domaines sont importants : (1) le **domaine** non collagénique (**NC1**) de l'extrémité C-terminale et le **domaine** 7S de l'extrémité N-terminale. Les domaines NC1 et 7S, séparés par un long domaine collagène, sont des domaines de réticulation nécessaires à la formation du réseau de collagène de type IV. Un réseau correctement assemblé est indispensable au maintien de l'intégrité de la membrane basale glomérulaire et de sa fonction de perméabilité.

Les collagènes de type IV sont directement impliqués dans la pathogénie de trois maladies. Le **syndrome de Goodpasture**, une maladie auto-immune consistant en une glomérulonéphrite progressive associée à des hémorragies pulmonaires, provoquées par des anticorps anti-α3 (IV) se fixant sur les lames basales glomérulaires et alvéolaires. (2) Le **syndrome d'Alport**, une néphropathie héréditaire progressive, caractérisée par des irrégularités de la membrane basale à type d'amincissements, d'épaississements et d'interruptions. Le syndrome d'Alport se transmet sur le mode **récessif lié à l'X**, prédomine

Figure 14-8



Constituants de la barrière de filtration

1 L'**endothélium** des capillaires glomérulaires, de type **fenêtré**, est perméable à l'eau, au sodium, à l'urée, au glucose et aux petites protéines. Les cellules endothéliales sont recouvertes de **glycoprotéines chargées négativement** (héparane-sulfate) qui ralentissent la filtration des grosses protéines anioniques.

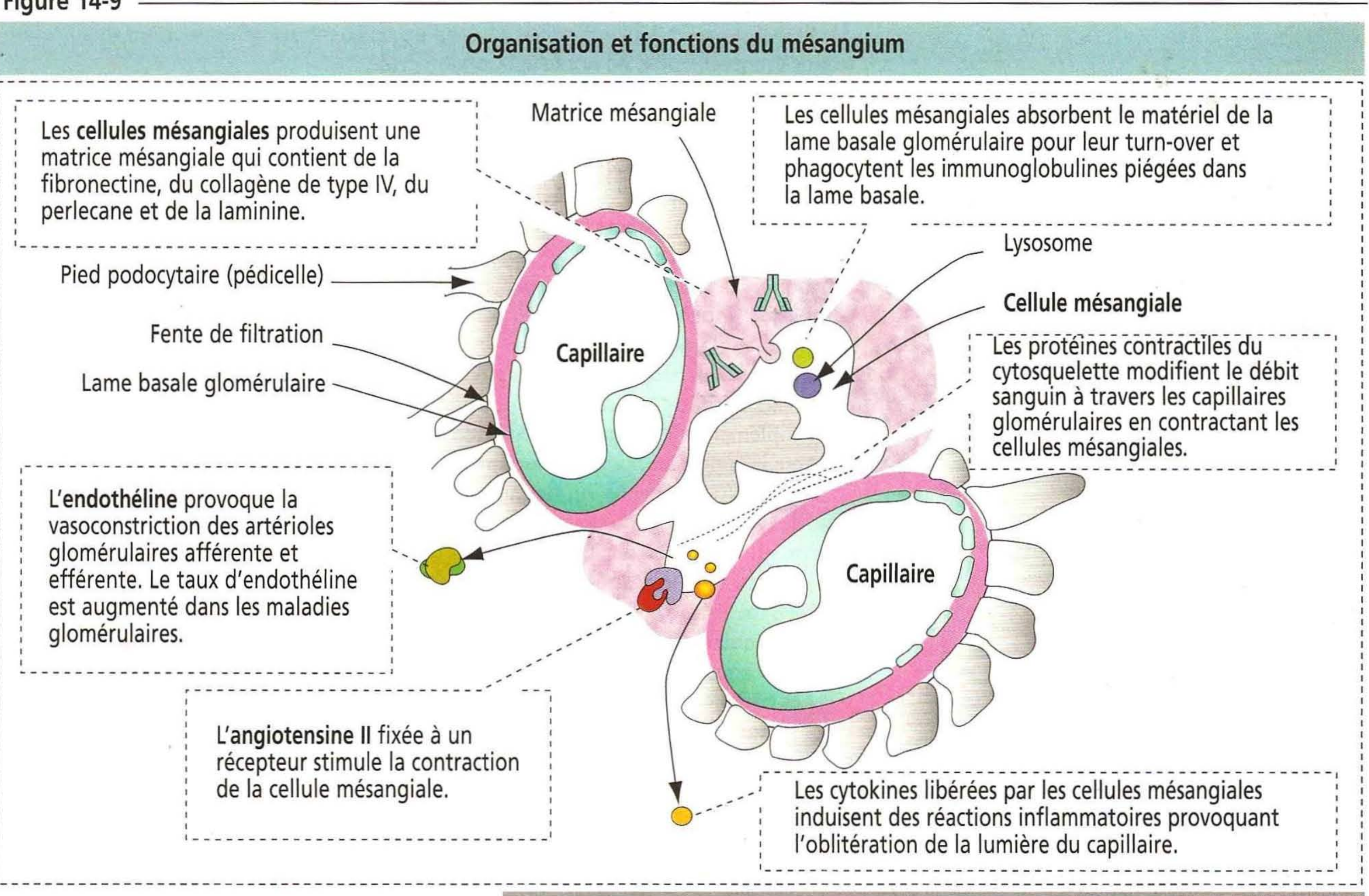
2 La **lame basale**, produite à la fois par les cellules endothéliales et les podocytes, contient du collagène de type IV, de la laminine, de la fibronectine et des protéoglycanes riches en glycosaminoglycane de type héparane-sulfate, qui ralentissent également la filtration des protéines anioniques.

3 Les **pédicelles** sont les prolongements cellulaires interdigités des podocytes revêtant la lame basale et recouverts par un manteau glycoprotéique chargé négativement. L'espace situé entre deux pédicelles adjacents est appelé **fente de filtration.** Un **diaphragme** enjambe la fente de filtration, réunissant deux pédicelles voisins. Le diaphragme est constitué de **néphrine**, une molécule d'adhésion cellulaire de la superfamille des immunoglobulines, amarrée par la protéine **CD2AP** aux filaments d'actine situés à l'intérieur du pédicelle.

Une mutation du gène codant pour la néphrine est responsable d'un **syndrome néphrotique congénital** caractérisé par une protéinurie (passage d'albumine dans l'urine) massive et un œdème.

chez les sujets de **sexe masculin** et implique des mutations du gène *COL4A5*. Les patients atteints de ce syndrome — souvent associé à une perte de l'audition (fonction défectueuse de la strie vasculaire de la cochlée) et à des troubles oculaires (altérations du cristallin) — présentent une **hématurie** (présence de sang dans l'urine) et une **glomérulonéphrite progressive** aboutissant à une insuffisance rénale. La membrane de filtration

Figure 14-9



glomérulaire anormale permet le passage des globules rouges et des protéines. (3) L'**hématurie familiale bénigne**, due à une mutation héréditaire dominante du gène *COL4A4*, qui n'évolue pas vers l'insuffisance rénale.

Le mésangium

Le mésangium est une structure **intraglomérulaire** interposée entre les capillaires glomérulaires, comprenant deux composants : (1) les **cellules mésangiales** et (2) la **matrice mésangiale.**

De plus, des cellules mésangiales s'agrègent à l'extérieur du glomérule (**cellule mésangiales extraglomérulaires** ; voir Figures 14-7 et 14-15) dans un espace limité par la macula densa et par les artérioles glomérulaires afférente et efférente. Les cellules mésangiales intraglomérulaires peuvent être en continuité avec les **cellules mésangiales extraglomérulaires.**

Les cellules mésangiales sont des péricytes spécialisés ayant les caractéristiques des cellules musculaires lisses et des macrophages.

Les cellules mésangiales sont (1) **contractiles**, (2) **douées de phagocytose**, (3) capables de **prolifération**, (4) synthétisent **à la fois de la matrice et du collagène** et (5) sécrètent des **substances biologiquement actives** (prostaglandines et endothélines). Les endothélines induisent la contraction des artérioles glomérulaires afférente et efférente.

Les cellules mésangiales participent indirectement au processus de filtration glomérulaire en :

1. **fournissant un support mécanique aux capillaires glomérulaires** ;
2. **contrôlant le turn-over du matériel de lame basale glomérulaire** par leur activité phagocytaire ;
3. **régulant le débit sanguin** par leur activité contractile ;
4. **sécrétant des prostaglandines et des endothélines ;**
5. **répondant à l'angiotensine II.**

La membrane de filtration glomérulaire n'entoure pas complètement les capillaires (Figure 14-9). Les immunoglobulines et les molécules du complément, incapables de traverser la barrière de filtration, peuvent pénétrer dans la matrice mésangiale. L'accumulation de complexes d'immunoglobulines dans la matrice induit la production

de cytokines par les cellules mésangiales qui déclenchent une réponse immunitaire aboutissant éventuellement à l'occlusion du glomérule.

Application clinique du glomérule : glomérulopathies

Les altérations du glomérule peuvent être d'origine immunologique. Des **anticorps dirigés contre les composants glomérulaires** (cellules et lame basale) et des **complexes antigène-anticorps circulant dans le sang** (n.d.t. : ou complexes immuns circulants) peuvent provoquer des lésions glomérulaires ou glomérulonéphrites (Figure 14-10). Les complexes antigène-anticorps ne sont pas immunologiquement dirigés contre les composants glomérulaires. Ils sont piégés dans le glomérule du fait des propriétés de filtration de la barrière de filtration glomérulaire. Une complication vient du fait que les complexes antigène-anticorps ainsi piégés fournissent des sites de liaison aux protéines du complément qui contribuent également aux lésions glomérulaires (voir Chapitre 10, Système immunitaire, pour la description de la cascade du complément).

Comme nous l'avons vu, des auto-anticorps peuvent cibler des domaines du collagène de type IV, un composant de la barrière de filtration glomérulaire. La fixation d'anticorps sur des domaines spécifiques du collagène de type IV se retrouve sous forme d'une **infiltration linéaire diffuse** détectable au microscope, par immunofluorescence (voir Figure 14-10). De plus, le dépôt de complexes immuns circulants produit un **aspect granulaire.** Le lupus érythémateux disséminé et des infections bactériennes (streptococcies) ou virales (hépatite B) génèrent la formation de complexes immuns circulants.

Les complexes immuns peuvent se déposer entre les cellules endothéliales des capillaires glomérulaires et la membrane basale (**dépôts sous-endothéliaux**), dans le mésangium et, plus rarement, entre la lame basale et les pieds podocytaires (**dépôts sous-épithéliaux**).

Les complexes immuns produits après une infection bactérienne peuvent provoquer la prolifération des cellules glomérulaires (cellules endothéliales et mésangiales) et attirer des neutrophiles et des monocytes. Cette situation, appelée **glomérulonéphrite aiguë proliférative**, est observée chez l'enfant et est en général réversible après traitement. Chez l'adulte, cette maladie est plus sévère et peut évoluer en **glomérulonéphrite rapidement progressive** (**à croissants**) (Figure 14-11).

La glomérulonéphrite à croissants se caractérise par la présence de débris cellulaires glomérulaires provoquant de sévères lésions du glomérule. On observe une prolifération des cellules pariétales de la capsule de Bowman et une migration de neutrophiles et de lymphocytes dans l'espace de Bowman. Les capillaires glomérulaires sont comprimés à la fois par les croissants cellulaires et par les dépôts de fibrine.

L'appareil juxtaglomérulaire

L'appareil juxtaglomérulaire est une petite structure endocrine comprenant :

1. La **macula densa** (voir Figure 14-7), une région distincte de la portion initiale du tube contourné distal.
2. Les **cellules mésangiales extraglomérulaires** (voir Figure 14-7).
3. Les **cellules productrices de rénine** (**cellules juxtaglomérulaires**) de l'artériole glomérulaire afférente (voir Figure 14-7) et, à un moindre degré, de l'artériole efférente du glomérule.

La macula densa est sensible aux modifications de la concentration en NaCl et aux effets de la rénine libérée par les cellules juxtaglomérulaires. La rénine est sécrétée lorsque la concentration en NaCl ou la pression sanguine chute. Les cellules mésangiales extraglomérulaires (encore appelées cellules du lacis) sont reliées entre elles et aux cellules juxtaglomérulaires par des jonctions communicantes.

L'appareil juxtaglomérulaire est l'un des composants du **mécanisme de rétrocontrôle** (***feedback***) **tubuloglomérulaire** impliqué dans l'autorégulation du **débit sanguin rénal** et de la **filtration glomérulaire**.

L'autre composant de cet appareil est représenté par les **fibres nerveuses sympathiques** (**adrénergiques**) innervant les cellules juxtaglomérulaires. La sécrétion de rénine est stimulée par la **noradrénaline** (norépinéphrine) et la **dopamine** sécrétées par les fibres nerveuses adrénergiques. La noradrénaline se fixe sur des récepteurs α1-adrénergiques situés dans l'artériole glomérulaire afférente et provoque sa vasoconstriction. Il n'y a pas d'innervation parasympathique.

Figure 14-10

Pathologie du mésangium

1 Les **anticorps dirigés contre la membrane basale glomérulaire (MBG)** ciblent le domaine NC1 du collagène de type IV. Les immunoglobulines anti-MBG se fixent sur toute la longueur de la membrane basale créant un **liseré linéaire visible en immunofluorescence**. Les anticorps anti-MBG provoquent des néphrites anti-MBG caractérisées par des altérations glomérulaires sévères évoluant progressivement vers l'insuffisance rénale.

Fente de filtration
Pied podocytaire
Membrane basale glomérulaire
Capillaire
Cellule mésangiale
Capillaire
Détachement des pédicelles

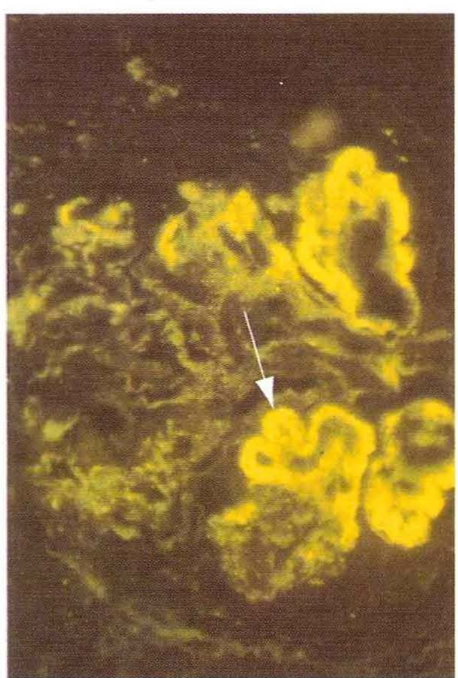
2 Les complexes immuns (antigène-immunoglobuline) sont piégés dans le mésangium. Les immunoglobulines interagissent avec les molécules du complément, ce qui entraîne des lésions des cellules mésangiales (**mésangiolyse**).

3 Les complexes immuns circulants (dans le **lupus érythémateux disséminé**, par exemple) peuvent se déposer dans la lame basale glomérulaire, entre l'endothélium et la MBG (**dépôts sous-endothéliaux**) et dans le mésangium (**dépôts granulaires**). À ce stade, les patients ont à la fois une hématurie et une protéinurie.

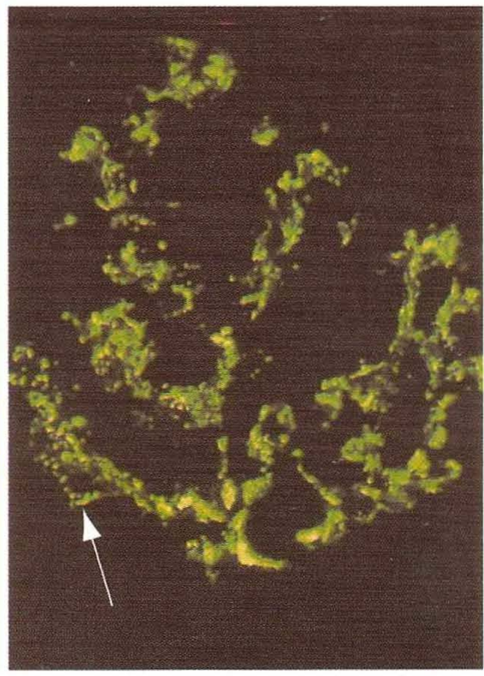
4 Les anticorps dirigés contre les podocytes provoquent le détachement des pédicelles. On observe ce phénomène dans le **syndrome néphrotique congénital** dû à une mutation du gène codant pour la néphrine, une protéine de la fente de filtration. Les souris ayant un déficit en $\alpha_3\beta_1$-intégrine ne peuvent fabriquer de pédicelles et leurs podocytes apparaissent aplatis et dissociés de la lame basale glomérulaire.

Photographies tirées de : Churg J, Bernstein J, Glassock RJ : Renal Disease, 2nd Edition. New York, Igaku-Shoin, 1995.

Glomérulonéphrite par dépôt d'immunoglobulines anti-MBG sur la membrane basale. **La flèche désigne l'oblitération des capillaires.**



Disposition linéaire (flèche) de complexes immuns sur la MBG.
Microscopie en immunofluorescence.



Lésion glomérulaire provoquée par les dépôts granulaires (flèche) **de complexes immuns sur la MBG** (hépatite B).
Microscopie en immunofluorescence.

Nous reviendrons sur le mécanisme de feedback tubuloglomérulaire lorsque nous étudierons le mécanisme régulateur rénine-angiotensine-aldostérone (voir Figure 14-17).

Figure 14-11

Pathologie du corpuscule rénal : glomérulonéphrites

Glomérulonéphrite aiguë proliférative diffuse

Le dépôt de complexes immuns dans la MBG (résultant d'une infection bactérienne, virale ou parasitaire) déclenche la prolifération des cellules endothéliales et mésangiales. En présence de protéines du complément, des neutrophiles s'accumulent dans la lumière des capillaires qui s'obstruent peu à peu.

Un **syndrome néphritique**, caractérisé par une hématurie, une oligurie, une hypertension et un œdème, s'installe. Ce sont principalement les enfants qui sont atteints.

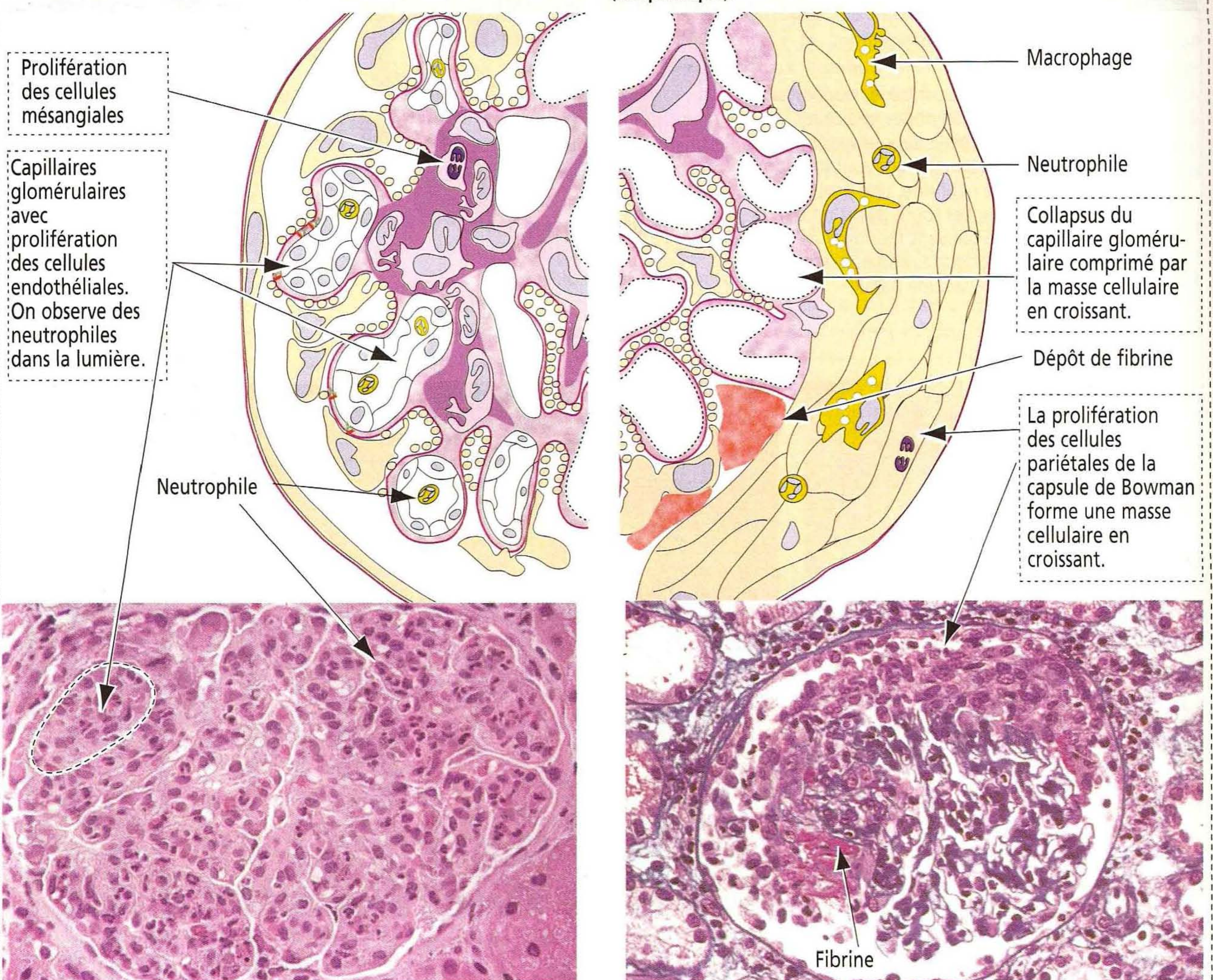
Le syndrome néphritique est réversible : les complexes immuns sont éliminés de la MBG, les cellules endothéliales sont détruites et la population des cellules mésangiales prolifératives revient à la normale. La fonction rénale est ainsi rétablie.

Glomérulonéphrite rapidement évolutive (à croissants)

La prolifération des cellules épithéliales de la capsule de Bowman et l'infiltration par des macrophages produisent une masse en forme de croissant dans la plupart des glomérules. Les croissants s'élargissent et compriment les capillaires glomérulaires qui sont déplacés et cessent de fonctionner. Cette situation évolue rapidement vers l'insuffisance rénale.

L'accumulation de fibrine et d'autres protéines sériques et la nécrose des capillaires glomérulaires stimulent le processus prolifératif.

La glomérulonéphrite rapidement évolutive est d'origine immunologique et fait partie du tableau de certaines affections telles que le **syndrome de Goodpasture** (dû à des anticorps se fixant sur le domaine 7S du collagène de type IV de la MBG), le **lupus érythémateux disséminé** ou peut être de cause inconnue (**idiopathique**).

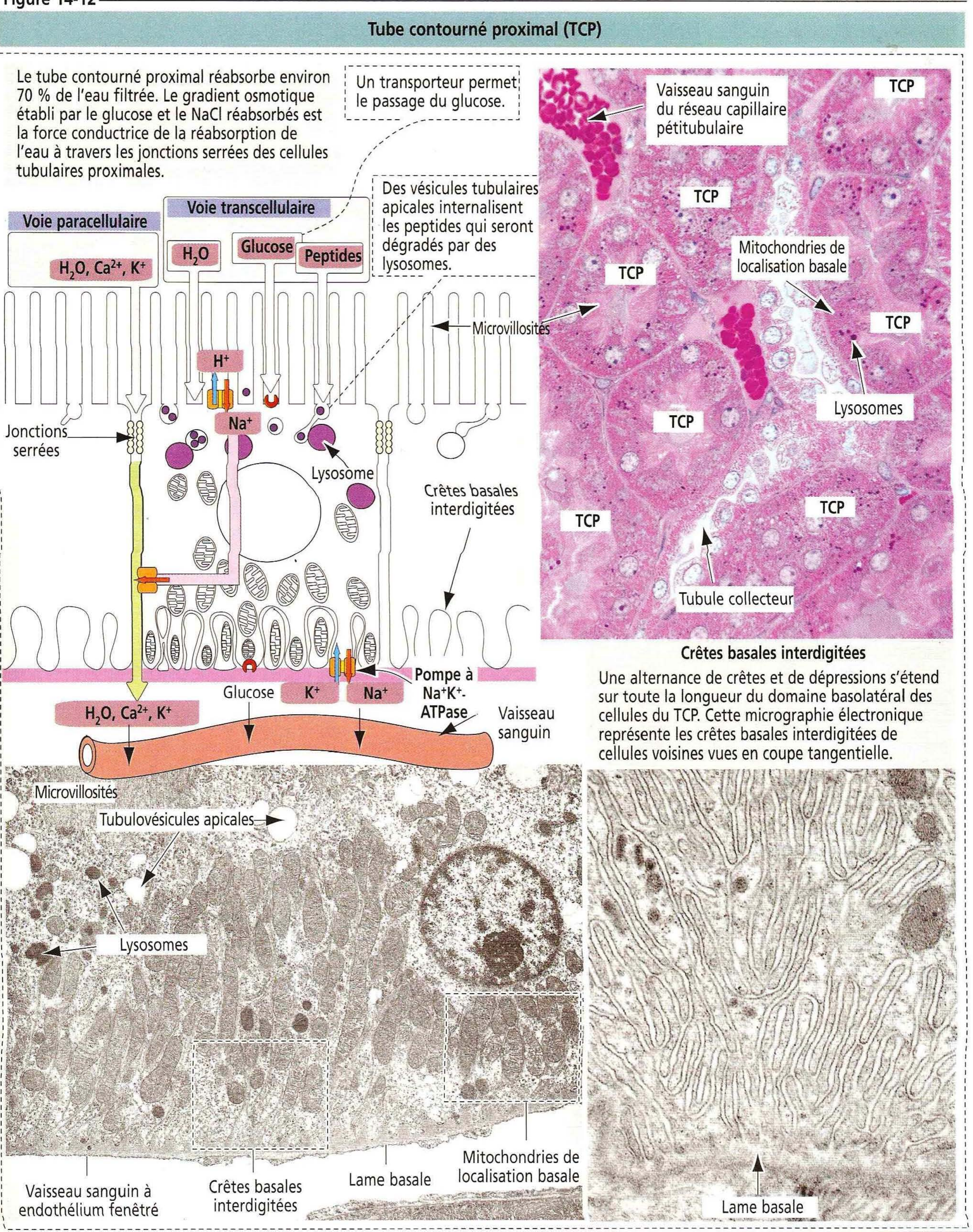


Photographies tirées de : Churg J, Bernstein J, Glassock RJ : Renal Disease, 2nd Edition. New York, Igaku-Shoin, 1995.

Tube contourné proximal : le composant de réabsorption

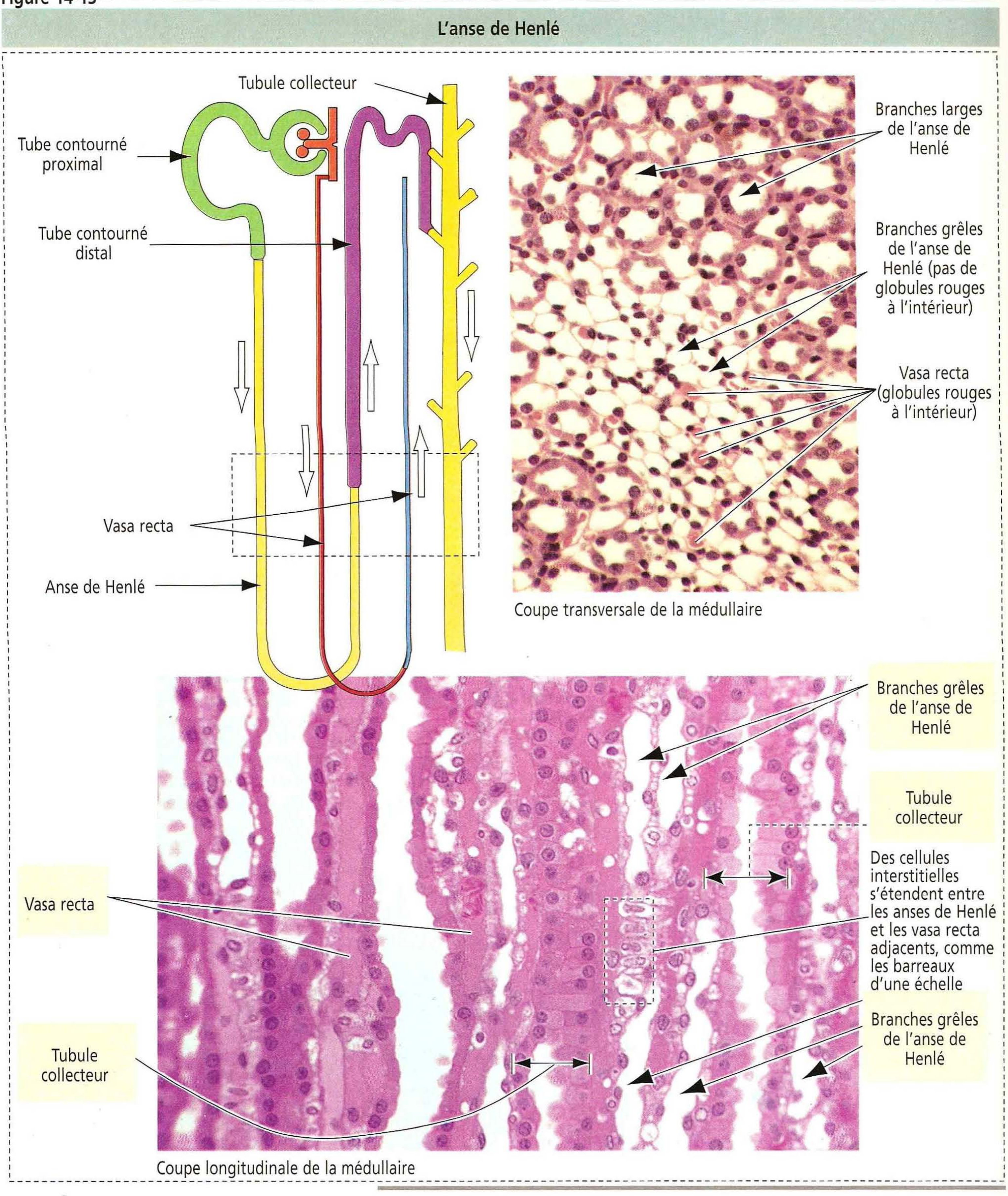
L'ultrafiltrat de plasma de l'espace urinaire est transporté par des mécanismes actifs et passifs jusqu'au tube contourné proximal où environ 70 % de l'eau, du glucose, du Na^+, du Cl^- et du K^+, et d'autres solutés sont réabsorbés.

Figure 14-12



Des **cellules épithéliales cubiques**, unies entre elles par des **jonctions serrées** apicales, bordent le tube contourné proximal et possèdent des caractéristiques structurales adaptées à la réabsorption, c'est-à-dire (Figure 14-12) :

Figure 14-13



1. Un domaine apical doté d'une **bordure en brosse**, constituée de **microvillosités**, bien développée.

2. Un domaine basolatéral muni de **replis** de membrane plasmique étendus et d'**interdigitations**.

3. De longues mitochondries situées entre les replis membranaires fournissant l'adénosine triphosphate (ATP) nécessaire au transport actif des ions médié par une **pompe** Na^+, K^+ **activée** $Mg2^+$**-dépendante**.

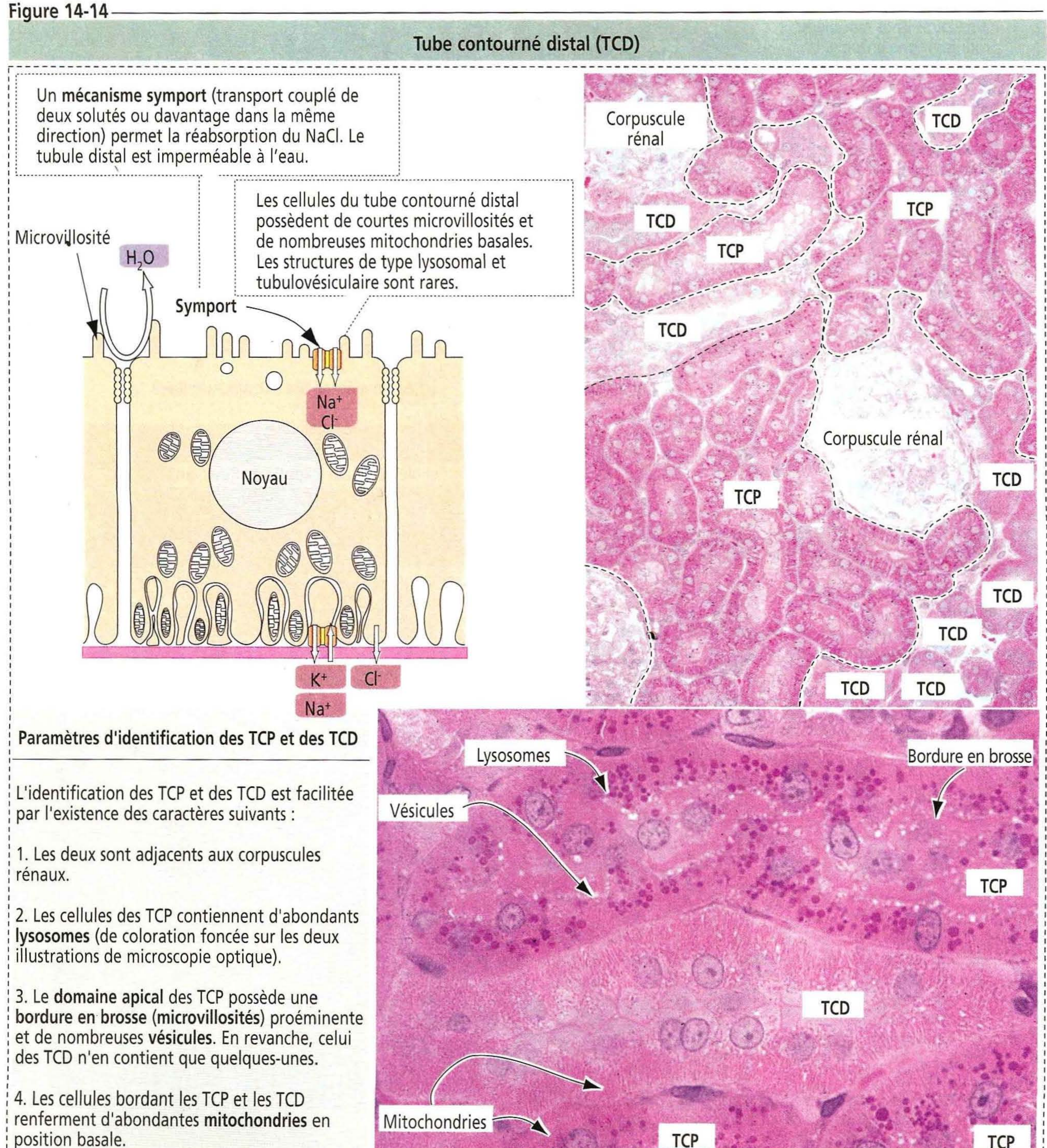
Cellules interstitielles

Dans la Figure 14-13, nous avons noté la présence de **cellules interstitielles** s'étendant des anses de Henlé vers les vasa recta adjacents. Le cytoplasme des cellules interstitielles de la médullaire du rein contient des **filaments d'actine**. On suppose que les cellules interstitielles pourraient réguler le débit sanguin papillaire en se contractant à la suite d'une stimulation hormonale. On observe également des **gouttelettes lipidiques** dans leur cytoplasme. Leur rôle physiologique n'est pas encore totalement élucidé.

4. Des **tubulovésicules** et des **lysosomes** apicaux assurant l'endocytose et la dégradation des petites protéines en acides aminés. Le mouvement de l'**urée** et du **glucose** à travers la membrane plasmique est médié par une **protéine de transport**. Les substances réabsorbées pénètrent dans le réseau capillaire péritubulaire.

La force conductrice permettant la réabsorption de l'eau est un gradient osmotique **transcellulaire** établi par la réabsorption de solutés comme le NaCl et le glucose. En raison de la forte perméabilité à l'eau du tube contourné proximal, l'eau passe par osmose à travers les jonctions serrées (**voie paracellulaire**) dans l'espace intercellulaire latéral. Une augmentation de la pression hydrostatique dans le compartiment intercellulaire oblige les fluides et les solutés à rejoindre le réseau capillaire.

Figure 14-14



Paramètres d'identification des TCP et des TCD

L'identification des TCP et des TCD est facilitée par l'existence des caractères suivants :

1. Les deux sont adjacents aux corpuscules rénaux.

2. Les cellules des TCP contiennent d'abondants **lysosomes** (de coloration foncée sur les deux illustrations de microscopie optique).

3. Le **domaine apical** des TCP possède une **bordure en brosse (microvillosités)** proéminente et de nombreuses **vésicules**. En revanche, celui des TCD n'en contient que quelques-unes.

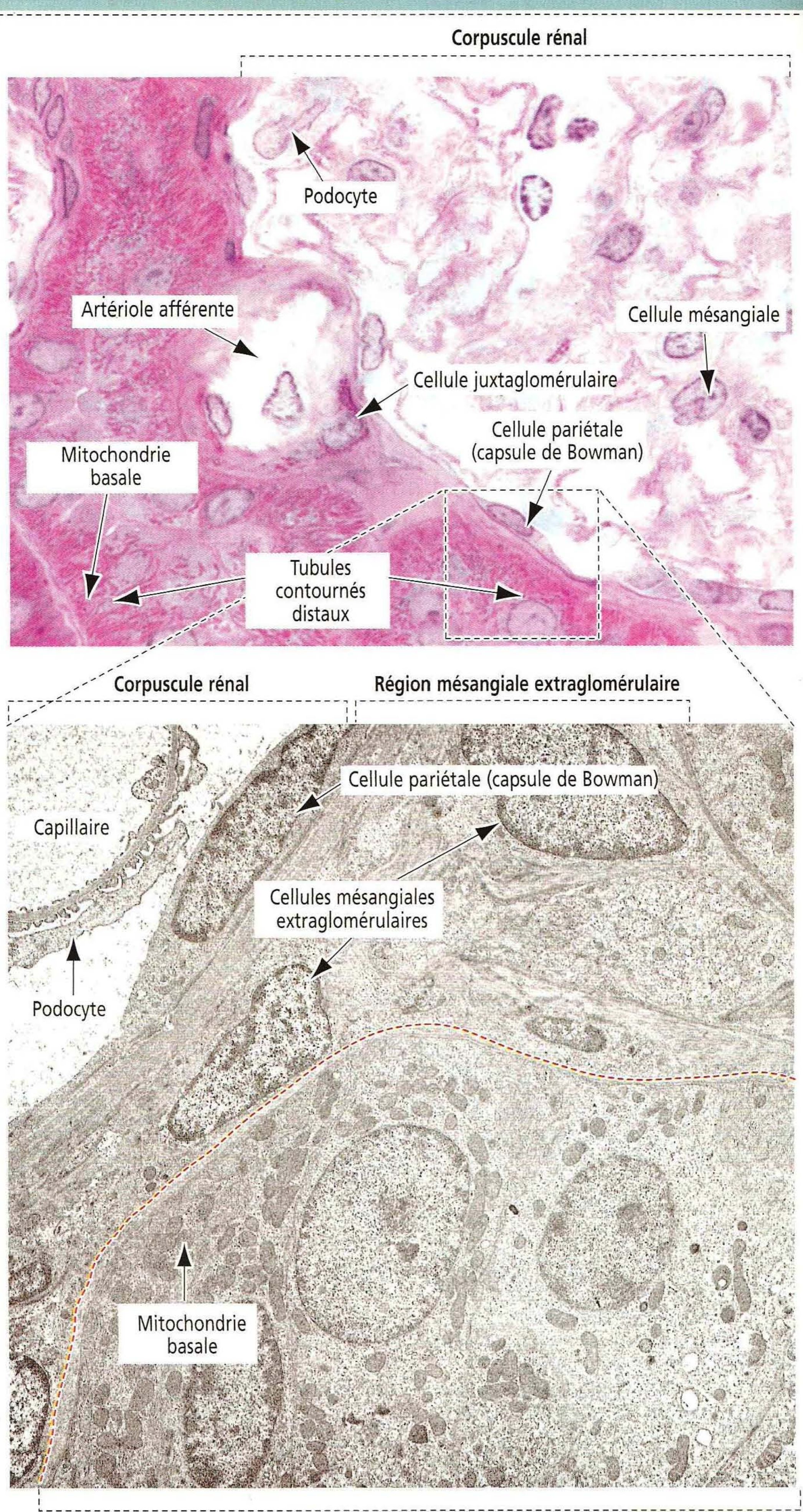
4. Les cellules bordant les TCP et les TCD renferment d'abondantes **mitochondries** en position basale.

Figure 14-15

Cellule juxtaglomérulaire. Tube contourné distal.

Les cellules juxtaglomérulaires
1. représentent le type cellulaire essentiel de l'**artériole afférente** du glomérule ;
2. sont des cellules musculaires lisses modifiées produisant une enzyme, la **rénine** ;
3. constituent, avec les cellules mésangiales extraglomérulaires et la macula densa du tube contourné distal, l'**appareil juxtaglomérulaire** ;
4. sont innervées par des **fibres nerveuses sympathiques**. La sécrétion de rénine est stimulée par la **noradrénaline** et la **dopamine** sécrétées par les fibres nerveuses adrénergiques.

Tube contourné distal
1. Il est bordé par des cellules cubiques dépourvues de bordure en brosse.
2. La membrane plasmique du domaine basolatéral forme des replis entre lesquels se répartissent de nombreuses mitochondries.
3. Les lysosomes et les tubulovésicules apicales sont rares.
4. Les coupes montrent que les tubes contournés distaux sont adjacents aux corpuscules rénaux.



Le **syndrome de Fanconi** est une maladie rénale héréditaire ou acquise se caractérisant par un défaut de réabsorption des acides aminés et du glucose par les tubes contournés proximaux. Ces substances sont de ce fait excrétées dans l'urine.

Anse de Henlé

L'anse de Henlé réabsorbe environ 15 % de l'eau et 25 % du NaCl, du K^+, du Ca^{2+} et du HCO_3^- filtrés.

L'anse de Henlé est constituée d'une **branche descendante** et d'une **branche ascendante.** Chaque branche est formée d'un **segment large** et d'un **segment grêle** (Figure 14-13).

La portion descendante large est le prolongement du tube contourné proximal. La portion ascendante large est en continuité avec le tube contourné distal.

La longueur des portions grêles varie entre les néphrons corticaux et juxtamédullaires. Du fait de l'**imperméabilité à l'eau de la branche ascendante**, la réabsorption de l'eau filtrée n'a lieu qu'au niveau de la branche descendante, sous l'influence d'un gradient osmotique entre le fluide tubulaire et le fluide interstitiel.

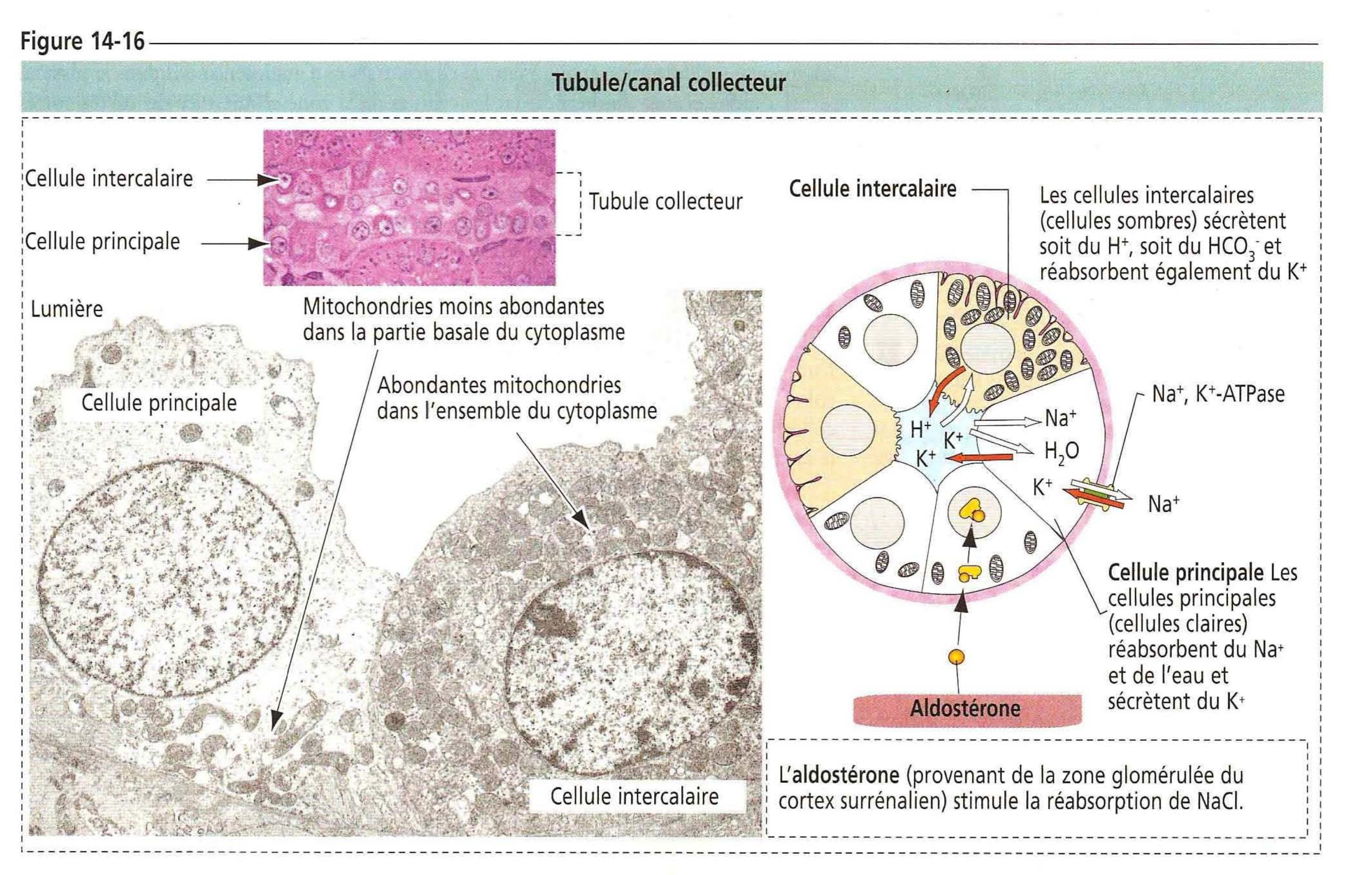
Comme au niveau du tube contourné proximal, une pompe de type **Na^+,K^+-ATPase est l'élément clé de la branche ascendante dans la réabsorption des solutés.** L'inhibition de cette pompe par des **diurétiques** comme le **furosémide** (Lasilix®) inhibe la réabsorption du NaCl et augmente l'excrétion urinaire de NaCl et d'eau en réduisant l'osmolalité du fluide interstitiel de la médullaire.

Les segments larges des branches sont bordés par un épithélium cubique bas de transition avec le revêtement épithélial des tubules proximaux. Les segments grêles sont bordés par un épithélium pavimenteux simple.

Tube contourné distal

Le tube contourné distal et le canal collecteur réabsorbent environ 7 % du NaCl filtré. La **portion distale** du **tube contourné distal** et les **canaux collecteurs** sont perméables à l'eau en présence d'**hormone anti-diurétique** (ADH ou vasopressine).

Figure 14-16



Le NaCl entre dans la cellule au niveau du domaine apical et la quitte grâce à une **pompe de type Na^+, K^+-ATPase (Figure 14-14)**. La réabsorption du NaCl est diminuée par les **diurétiques thiazidiques** qui inhibent le mécanisme de transport du domaine apical (voir Figure 14-20).

La dilution active du fluide tubulaire initiée dans le segment ascendant de l'anse de Henlé se poursuit dans le tube contourné distal. Du fait que ce segment ascendant de l'anse de Henlé est le site principal de séparation de l'eau et des solutés, l'excrétion d'urine diluée et d'urine concentrée requiert une fonction normale de l'anse de Henlé.

Le revêtement cellulaire épithélial cubique du tube contourné distal possède les caractéristiques suivantes (Figure 14-14 ; voir Figure 14-15) :

1. Les **cellules cubiques sont plus basses** que celles du tube contourné proximal et sont **dépourvues de bordure en brosse**.
2. Comme dans le tube contourné proximal, la membrane plasmique du domaine basolatéral forme des replis qui hébergent des mitochondries.
3. Dans la **macula densa**, les cellules ont une **polarité inversée** : le noyau occupe une position apicale et le domaine basal, contenant un appareil de Golgi, fait face aux cellules juxtaglomérulaires et aux cellules mésangiales extraglomérulaires. La macula densa, située à la jonction entre le segment ascendant large et le tube contourné distal, perçoit les modifications de la concentration en Na^+ du fluide tubulaire.

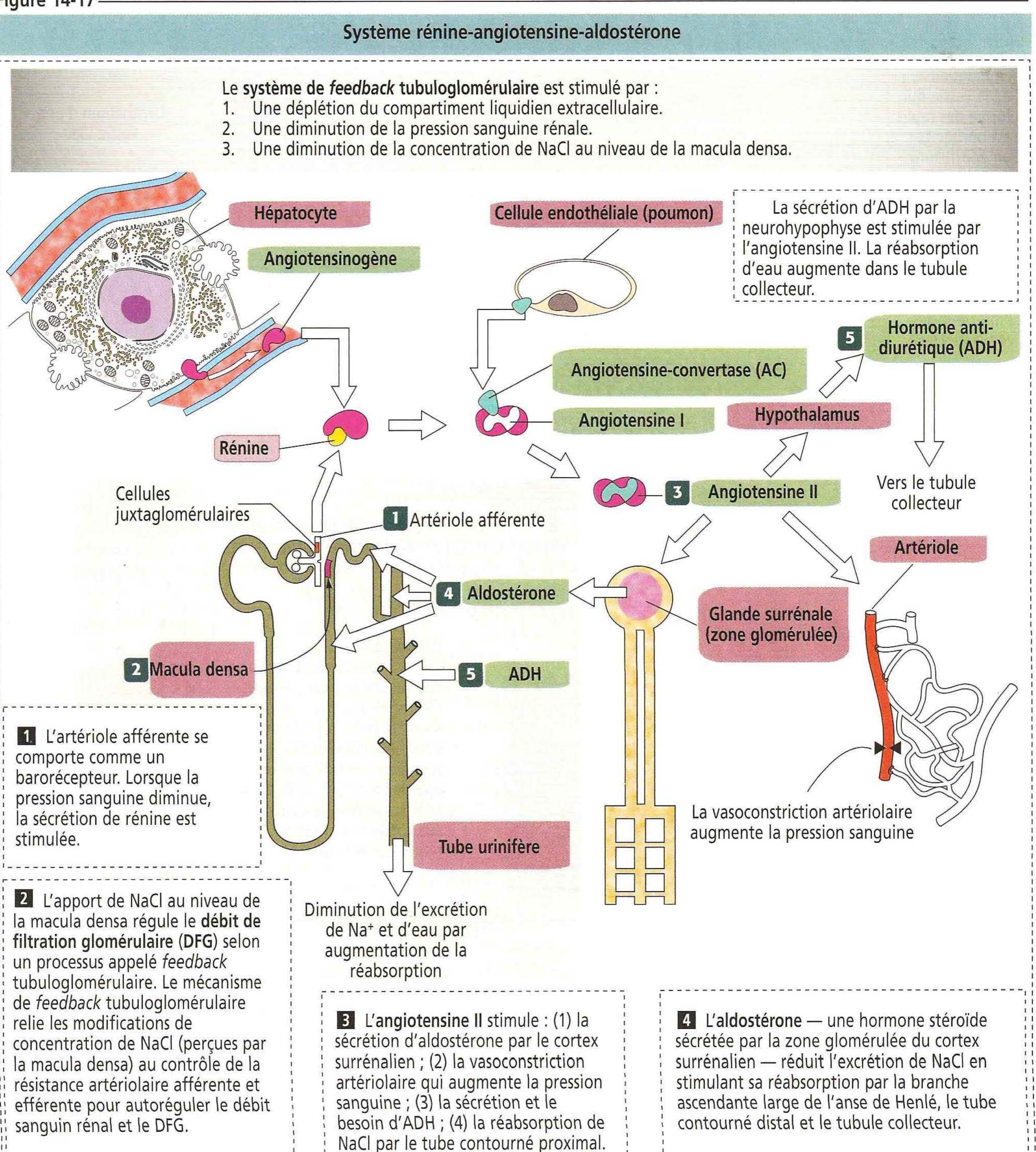
Tubule (canal) collecteur

Le tubule (encore appelé canal) collecteur est bordé par un épithélium cubique composé de deux types cellulaires : des **cellules principales** et des **cellules intercalaires** (Figure 14-16). Les cellules principales ont un domaine basolatéral pauvre en replis et en mitochondries. Elles réabsorbent le Na^+ et l'eau et sécrètent du K^+ sous l'influence d'une pompe Na^+, K^+-ATPase. Les cellules intercalaires contiennent d'abondantes mitochondries et sécrètent soit du H^+, soit du HCO_3^-. De ce fait, ces cellules sont d'importants régulateurs de l'équilibre acido-basique. Elles réabsorbent également du K^+.

Plusieurs hormones et facteurs régulent l'absorption d'eau et de NaCl :

1. L'**angiotensine II** stimule la réabsorption de NaCl et d'eau dans le tube contourné proximal. Une diminution du volume liquidien extracellulaire active le système rénine-angiotensine-aldostérone et augmente la concentration d'angiotensine II dans le plasma.
2. L'**aldostérone**, synthétisée par les cellules de la zone glomérulée du cortex surrénalien, stimule la réabsorption de NaCl dans la branche ascendante de l'anse de Henlé, le tube contourné distal et le canal collecteur. Une augmentation de la concentration plasmatique d'angiotensine II et de K^+ stimule la sécrétion d'aldostérone.
3. Le **facteur atrial natriurétique** (un peptide de 28 acides aminés) et l'**urodilatine** (un peptide de 32 acides aminés) sont codées par le même gène et possèdent les mêmes séquences d'acides aminés. Le facteur atrial natriurétique est sécrété par les cardiocytes auriculaires et remplit deux fonctions principales : (1) il augmente l'excrétion urinaire de NaCl et d'eau. (2) Il inhibe la libération d'ADH contrôlée par la neurohypophyse. L'urodilatine est sécrétée par les cellules épithéliales du tube contourné distal et du tubule collecteur, et inhibe la réabsorption de NaCl et d'eau par la portion médullaire du tubule collecteur. L'urodilatine est une hormone natriurétique et diurétique plus puissante que le facteur atrial natriurétique.
4. L'**hormone anti-diurétique**, ou **vasopressine**, est l'hormone la plus importante dans la régulation de l'équilibre hydrique. L'ADH est un petit peptide (de neuf acides aminés de long) synthétisé par des cellules neuro-endocrines situées à l'intérieur des **noyaux supra-optique** et **paraventriculaire** de l'hypothalamus. Lorsque le volume liquidien extracellulaire diminue, l'ADH augmente la perméabilité du tubule collecteur à l'eau, majorant de ce fait la réabsorption d'eau. En l'absence d'ADH, le tubule collecteur est imperméable à l'eau. L'ADH n'exerce qu'un effet modeste sur l'excrétion urinaire de NaCl.

Figure 14-17



Le système rénine-angiotensine-aldostérone

Ce système est un composant important du **mécanisme de *feedback* tubuloglomérulaire**, essentiel au maintien de la pression artérielle sanguine systémique en cas de réduction du volume vasculaire. Une réduction du volume vasculaire se traduit par une diminution du débit de filtration glomérulaire et de la quantité de NaCl filtrée. Une réduction du NaCl filtré est ressentie par la macula densa qui déclenche la sécrétion de rénine et la production d'angiotensine II, un puissant vasoconstricteur.

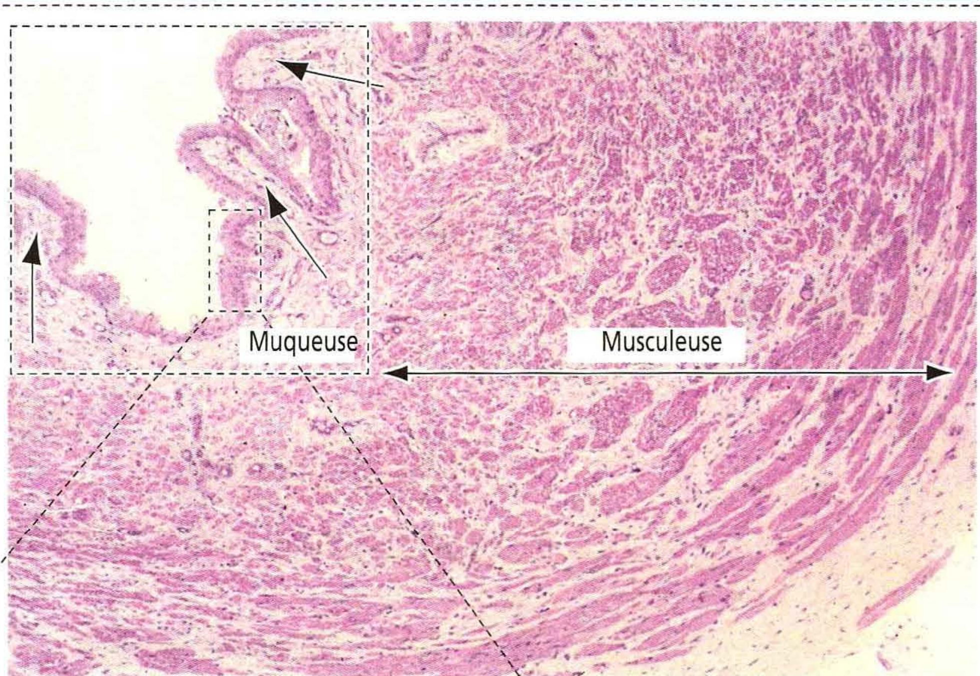
Le **système de *feedback* tubuloglomérulaire** est constitué :

1. D'un **composant glomérulaire** : les **cellules juxtaglomérulaires** prédominent au niveau de la paroi musculaire de l'artériole glomérulaire afférente mais sont aussi

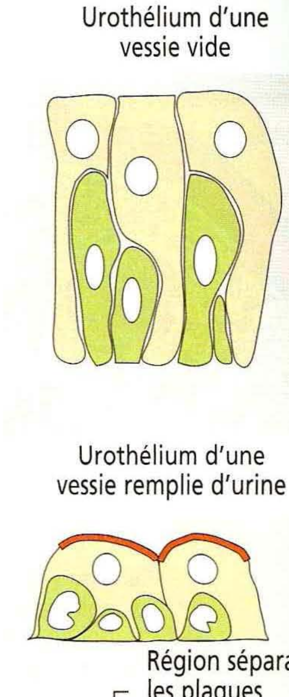
Figure 14-18

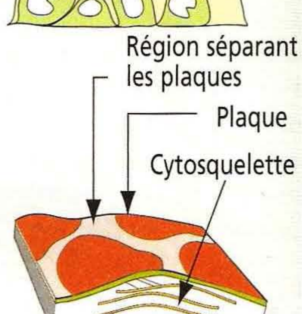
La vessie

La **muqueuse** de la vessie qui forme des replis est bordée par un épithélium de type transitionnel (urothélium). Du tissu conjonctif fibroélastique s'étend à l'intérieur des replis (flèches).

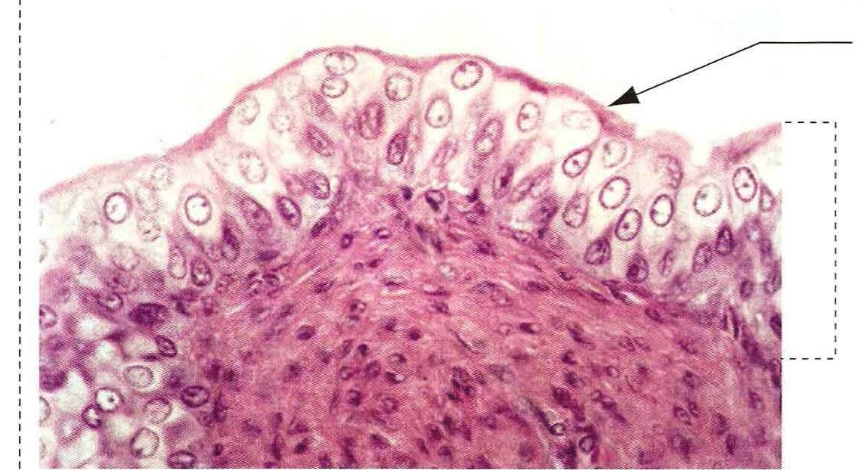


La **couche musculaire** ou **musculeuse** contient de nombreux faisceaux de cellules musculaires lisses disposées de façon irrégulière sous forme de couches longitudinales externe et interne et d'une couche médiane circulaire.

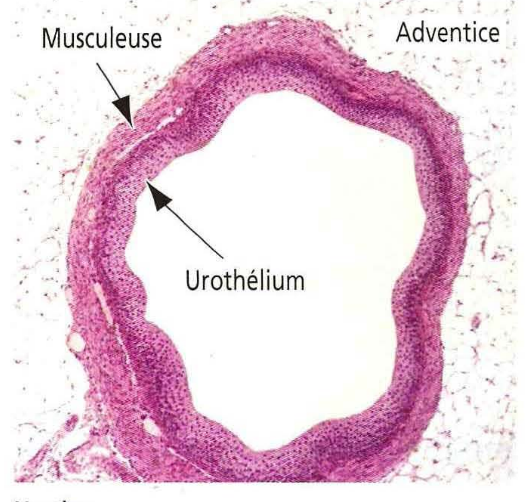




Les plaques sont formées par l'agrégation de protéines intramembranaires hexagonales auxquelles sont amarrées les protéines du cytosquelette du côté cytoplasmique.



Urothélium
L'épithélium ressemblant à un épithélium cylindrique peut s'étirer et prendre l'aspect d'un épithélium pavimenteux stratifié lorsque la vessie est remplie d'urine. Des **plaques apicales** forment un domaine épaissi capable de s'ajuster aux fortes modifications de la région superficielle.



Uretère
La muqueuse de l'uretère est bordée par un épithélium transitionnel (urothélium). La muqueuse est entourée d'un chorion fibroélastique et d'une musculeuse comprenant deux ou trois couches de muscle lisse. L'uretère est entouré d'une adventice contenant du tissu adipeux.

présentes en plus petit nombre dans l'artériole glomérulaire efférente. Les cellules juxtaglomérulaires synthétisent, stockent et libèrent la rénine. L'activation des fibres nerveuses sympathiques se traduit par une augmentation de la sécrétion de rénine.

2. D'un **composant tubulaire** : la **macula densa** contrôle la sécrétion de rénine en réagissant au contenu en NaCl de l'urine arrivant de la branche ascendante large de l'anse de Henlé. Lorsque l'arrivée de NaCl au niveau de la macula densa diminue, la sécrétion de rénine augmente. À l'inverse, lorsque le NaCl augmente, la sécrétion de rénine diminue.

Le **système rénine-angiotensine-aldostérone** comprend les composants suivants (Figure 14-17) :

1. L'**angiotensinogène**, une protéine plasmatique circulante produite par le foie.
2. Les **cellules juxtaglomérulaires**, source d'une enzyme protéolytique, la **rénine**, qui convertit l'**angiotensinogène** en **angiotensine I**, un décapeptide dont le rôle physiologique est inconnu.
3. L'**angiotensine-convertase** (AC), une enzyme produite par les **cellules endothéliales** pulmonaires et rénales, qui convertit l'**angiotensine I** en un octapeptide, l'**angiotensine II**.

L'angiotensine II possède plusieurs fonctions importantes :

1. Elle stimule la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien.

2. Elle provoque une vasoconstriction qui, à son tour, augmente la pression sanguine.

3. Elle augmente la réabsorption de NaCl par les tubules distaux du néphron et le tubule collecteur.

4. Elle stimule la sécrétion d'ADH.

4. L'**aldostérone** agit d'abord sur les **cellules principales du tubule collecteur** et secondairement sur la branche ascendante large de l'anse de Henlé pour augmenter l'entrée de NaCl à travers la membrane apicale. Comme toutes les hormones stéroïdes, l'aldostérone pénètre dans la cellule et se lie à un récepteur cytosolique. Le complexe aldostérone-récepteur pénètre dans le noyau et stimule l'activité du gène nécessaire à la réabsorption du NaCl.

Zones d'excrétion de l'urine

L'urine libérée au niveau des orifices des canaux papillaires s'écoule des calices dans le bassinet puis le long de l'uretère jusqu'à la vessie. Des ondes péristaltiques, naissant des calices et se propageant le long de l'uretère, forcent l'urine à gagner la vessie.

Les parois de l'uretère et de la vessie (Figure 14-18) présentent des replis (« rugae »). Lorsque la vessie est remplie d'urine, ces replis s'aplatissent et le volume de la vessie augmente avec une augmentation minime de la pression intravésicale. Les calices rénaux, le bassinet, l'uretère et la vessie sont bordés par un **épithélium transitionnel**, l'**urothélium**, composé de cellules basales et de cellules superficielles. L'épithélium et le chorion sous-jacent sont entourés d'une association de couches de fibres musculaires lisses à **disposition en spirale et longitudinale**.

Dans la vessie, un mélange de cellules musculaires lisses disposées au hasard constitue le **muscle détrusor** syncytial. Au niveau du col de la vessie, les fibres musculaires forment un sphincter fonctionnel à trois couches (longitudinale interne, circulaire moyenne et longitudinale externe).

La **miction**, processus de vidange de la vessie, fait intervenir le réflexe mictionnel, un réflexe spinal automatique, et la stimulation du détrusor par des fibres parasympathiques provoquant sa contraction.

Lorsque des calculs (« pierres ») rénaux, composés de sels de calcium, d'acide urique ou d'acétate de magnésium-ammonium se forment par cristallisation quand l'urine est concentrée, on parle de **lithiase rénale**. Lorsque l'uretère est bloqué par un calcul, la contraction du muscle lisse provoque des douleurs lombaires sévères (n.d.t. : colique néphrétique).

L'**urètre masculin** mesure 20 cm de long et comprend trois segments. Au départ de la vessie, l'**urètre prostatique** — bordé par un épithélium transitionnel — traverse la prostate, se poursuit sur une courte distance par l'**urètre membraneux** auquel fait suite l'**urètre pénien**, inclus dans le corps spongieux du pénis (voir Figure 21-12 dans le Chapitre 21, Transport et maturation du sperme). L'urètre membraneux et l'urètre pénien sont bordés par un épithélium cylindrique pseudostratifié à stratifié.

L'**urètre féminin**, mesurant 4 cm de long, est bordé successivement par un épithélium de type transitionnel, puis pavimenteux stratifié et enfin pavimenteux stratifié peu kératinisé (près du méat urétral). Sa paroi est constituée d'une **couche musculaire lisse interne** et d'une **couche musculaire striée externe**. Vous trouverez davantage de détails structuraux sur l'urètre masculin et féminin dans le Chapitre 21, Transport et maturation du sperme, et dans le Chapitre 22, Développement du follicule et cycle menstruel, respectivement.

Système à contre-courant multiplicateur

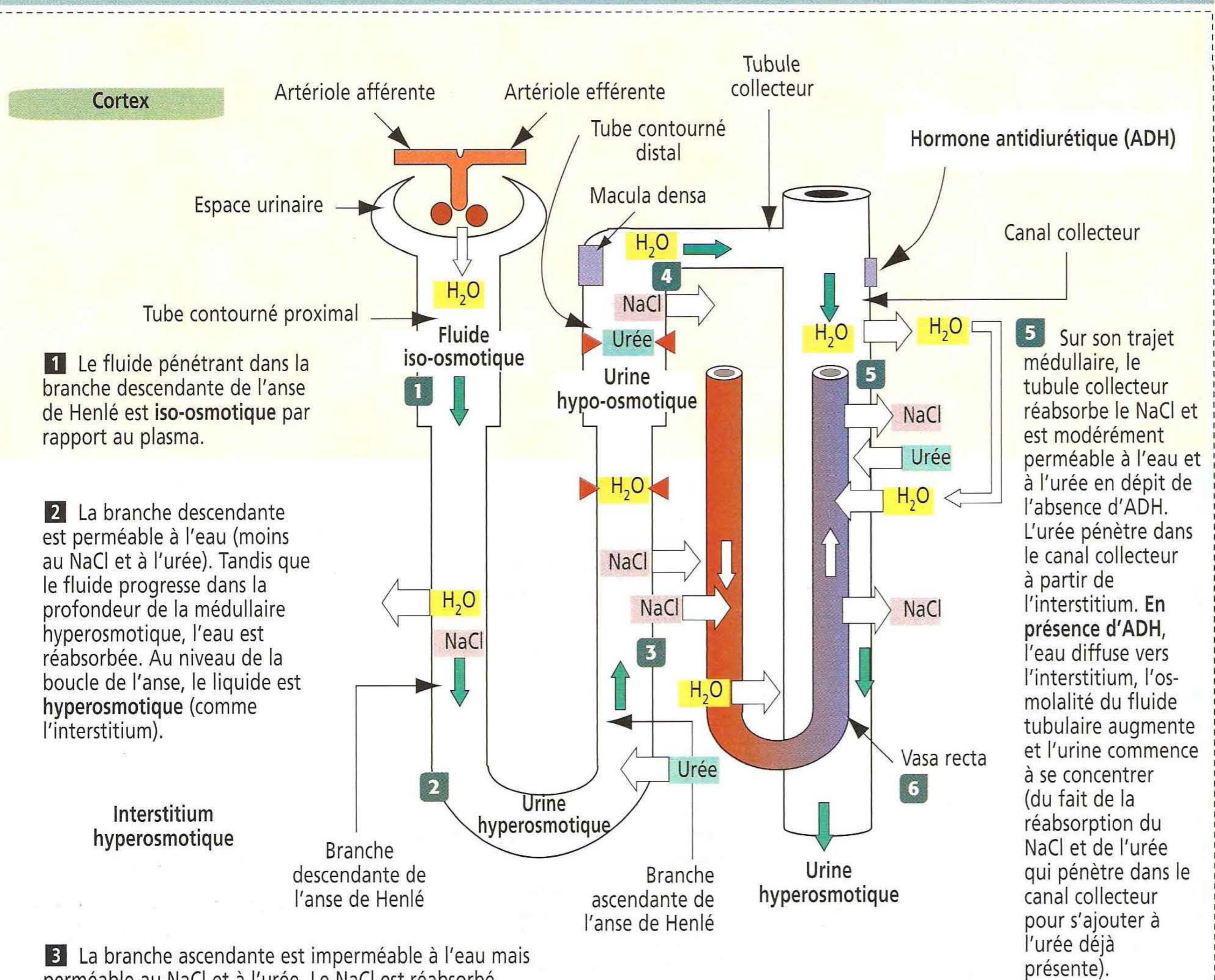
Les reins régulent l'équilibre hydrique et représentent le site principal d'élimination de l'eau de l'organisme. L'eau est également éliminée par évaporation au niveau de la peau et à partir de l'arbre respiratoire et du tube digestif (eau fécale et diarrhée).

L'excrétion d'eau par les reins s'effectue indépendamment des autres substances, telles que le Na^+, le Cl^-, le K^+, l'H^+ et l'urée. Le rein excrète soit de l'urine **concentrée** (hyperosmotique), soit de l'urine **diluée** (hypo-osmotique).

L'**hormone antidiurétique** régule le volume et l'osmolalité de l'urine sans modifier l'excrétion des autres solutés. Le rôle initial de l'ADH est d'augmenter la perméabilité à

Figure 14-19

Contre-courant échangeur et multiplicateur



1 Le fluide pénétrant dans la branche descendante de l'anse de Henlé est **iso-osmotique** par rapport au plasma.

2 La branche descendante est perméable à l'eau (moins au NaCl et à l'urée). Tandis que le fluide progresse dans la profondeur de la médullaire hyperosmotique, l'eau est réabsorbée. Au niveau de la boucle de l'anse, le liquide est **hyperosmotique** (comme l'interstitium).

3 La branche ascendante est imperméable à l'eau mais perméable au NaCl et à l'urée. Le NaCl est réabsorbé passivement (la concentration luminale en NaCl est supérieure à celle de l'interstitium) et l'urée diffuse vers le fluide tubulaire (la concentration luminale en urée est inférieure à celle de l'interstitium). Le liquide tubulaire est progressivement dilué et l'urine devient peu à peu **hypo-osmotique** par rapport au plasma. Vous remarquerez que le NaCl et l'urée (et d'autres solutés) du fluide interstitiel fournissent la force de conduction nécessaire à la réabsorption. L'urée produite dans le foie résulte du métabolisme protéique et pénètre dans le néphron par filtration glomérulaire.

4 Le tube contourné distal et une partie du tubule collecteur réabsorbent le NaCl (sous l'influence de l'aldostérone) mais sont imperméables à l'urée. **En l'absence d'ADH**, les tubules sont imperméables à l'eau (le NaCl est réabsorbé seul) et l'osmolalité diminue. Le liquide pénétrant dans les canaux collecteurs est **hypo-osmotique par rapport au plasma**.

5 Sur son trajet médullaire, le tubule collecteur réabsorbe le NaCl et est modérément perméable à l'eau et à l'urée en dépit de l'absence d'ADH. L'urée pénètre dans le canal collecteur à partir de l'interstitium. **En présence d'ADH**, l'eau diffuse vers l'interstitium, l'osmolalité du fluide tubulaire augmente et l'urine commence à se concentrer (du fait de la réabsorption du NaCl et de l'urée qui pénètre dans le canal collecteur pour s'ajouter à l'urée déjà présente).

6 Les vasa recta forment un réseau capillaire qui élimine — en fonction du débit — les excès d'eau et de solutés continuellement apportés vers l'interstitium par les néphrons.

l'eau du tubule collecteur. S'y ajoute une augmentation de la perméabilité à l'urée des canaux collecteurs au niveau de leur trajet dans la médullaire.

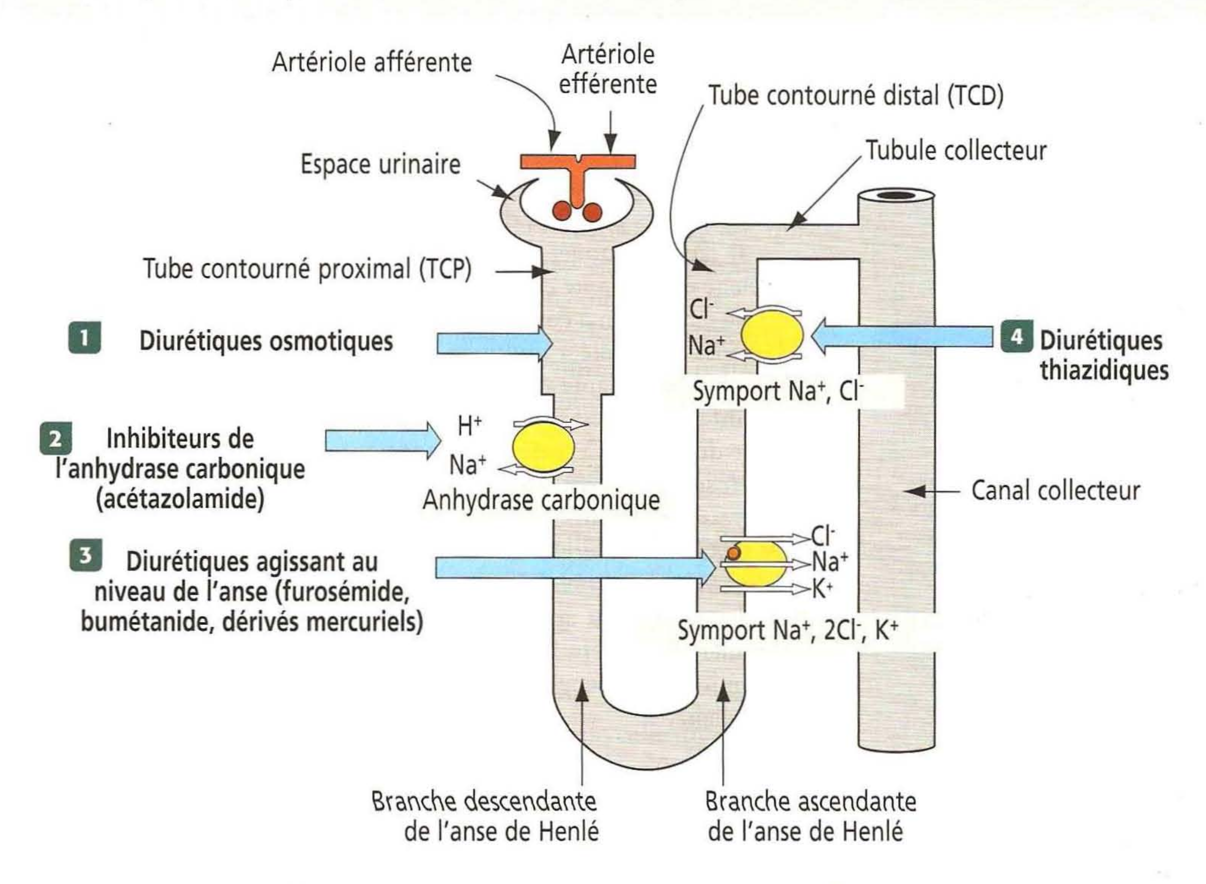
La Figure 14-19 résume les **étapes essentielles de la formation et de l'excrétion de l'urine**.

1. Le liquide provenant du tube contourné proximal et pénétrant dans l'anse de Henlé est **iso-osmotique** par rapport au plasma.

Figure 14-20

Mécanisme d'action des diurétiques

Les diurétiques sont des médicaments augmentant l'élimination de l'urine (**diurèse**) en agissant, pour la plupart, sur des protéines de transport membranaires spécifiques. L'effet commun à tous les diurétiques est l'inhibition de la réabsorption du Na^+ par le néphron aboutissant à une augmentation de son excrétion (**natriurèse**).



1 Diurétiques osmotiques (mannitol)

Les diurétiques osmotiques agissent sur le transport de l'eau à travers les cellules épithéliales bordant le **TCP** et la **branche descendante grêle de l'anse de Henlé**. Les diurétiques osmotiques pénètrent dans le néphron par filtration glomérulaire et génèrent un gradient de pression osmotique. **Les diurétiques osmotiques n'inhibent aucune protéine de transport membranaire spécifique**. Lorsque de l'urée et du glucose sont présents à des concentrations anormalement élevées (diabète sucré ou néphropathies), ils peuvent agir comme des diurétiques osmotiques.

2 Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide)

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique diminuent la réabsorption de Na^+ par leurs effets sur l'anhydrase carbonique présente principalement dans le TCP. L'antiport Na^+, H^+ situé dans la membrane apicale des cellules du TCP agit sur les échanges de Na^+ et d'H^+. H^+ est sécrété dans le fluide tubulaire où il se combine avec le HCO_3^- filtré pour former du H_2CO_3. Le H_2CO_3 est hydrolysé en CO_2 et en H_2O par l'anhydrase carbonique localisée au niveau de la membrane apicale du TCP pour faciliter la réabsorption de CO_2 et d'H_2O. Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique diminuent la réabsorption du HCO_3^-. Puisque la quantité d'H^+ sécrétée dépend du Na^+, l'inhibition de l'anhydrase carbonique provoque une diminution de la réabsorption de Na^+, H_2O et HCO_3^-, entraînant une natriurèse.

3 Diurétiques de l'anse (furosémide, bumétanide, dérivés mercuriels)

Les diurétiques de l'anse sont les diurétiques les plus puissants capables d'inhiber la réabsorption du Na^+ par la **branche ascendante large de l'anse de Henlé** en bloquant le symport Na^+, $2Cl^-$, K^+ situé dans la membrane apicale des cellules épithéliales. Les diurétiques de l'anse perturbent le processus à contre-courant multiplicateur (capacité à diluer ou à concentrer l'urine).

4 Diurétiques thiazidiques (chlorothiazide)

Les diurétiques thiazidiques inhibent la réabsorption du Na^+ dans la **portion initiale du TCD** en bloquant le symport Na^+, Cl^- présent dans la membrane cellulaire apicale. Puisque l'eau ne peut traverser cette portion de néphron qui est le site de dilution de l'urine, les thiazidiques diminuent la capacité de dilution de l'urine en inhibant la réabsorption de NaCl.

2. La **branche descendante de l'anse de Henlé** est **très perméable à l'eau et moins au NaCl.** Au fur et à mesure de la progression du liquide dans l'interstitium hyperosmotique, l'eau et le NaCl s'équilibrent et le fluide tubulaire devient **hyperosmotique.**

3. Lorsque le liquide atteint la **courbure de l'anse**, sa composition est **hyperosmotique.**

4. La **branche ascendante de l'anse de Henlé** est **imperméable à l'eau.** Le NaCl, dont la concentration dans la lumière est supérieure à celle de l'interstitium, est réab-

sorbé et pénètre dans la portion descendante (artérielle) des vasa recta. Ainsi, le fluide quittant cette portion tubulaire est **hypo-osmotique** par rapport au plasma. Cette partie du néphron est appelée **segment de dilution**.

5. Le tube contourné distal et la portion corticale du tubule collecteur réabsorbent le NaCl. En l'**absence** d'ADH, la perméabilité à l'eau est faible. En **présence** d'ADH, l'eau diffuse en dehors du tubule collecteur dans l'interstitium et pénètre dans le segment ascendant (veineux) des vasa recta. Le processus de concentration de l'urine démarre.

6. Les **portions médullaires** du tubule collecteur réabsorbent l'urée. L'eau est réabsorbée en petite quantité et l'urine est concentrée.

Le mécanisme par lequel l'anse de Henlé génère le gradient interstitiel hypertonique est appelé **contre-courant multiplicateur**. Cette appellation repose sur le fait que **la circulation du fluide se fait dans des directions opposées (à contre-courant)** dans les deux branches parallèles de l'anse de Henlé.

Il faut remarquer que : (1) le fluide circule **dans la médullaire** au niveau de la branche descendante et **en dehors de la médullaire** au niveau de la branche ascendante. (2) La circulation à contre-courant à l'intérieur des branches descendante et ascendante de l'anse de Henlé « multiplie » le gradient osmotique entre le fluide tubulaire de la branche descendante et celui de la branche ascendante. (3) La **nature hyperosmotique de l'interstitium** est générée par la réabsorption du NaCl dans la **branche ascendante** de l'anse de Henlé. Ceci est important pour que le tube urinifère puisse excréter une urine hyperosmotique par rapport au plasma. (4) La concentration en NaCl augmente progressivement lorsque l'on s'enfonce dans la médullaire. La plus forte concentration en NaCl est observée au niveau de la papille. Ce **gradient médullaire** résulte de l'accumulation du NaCl réabsorbé par le mécanisme du contre-courant multiplicateur. (5) Les **vasa recta** apportent des nutriments et de l'oxygène aux tubes urinifères. Ils éliminent également les excès d'eau et de solutés, apportés en permanence par ce même mécanisme. Une augmentation du débit sanguin dans les vasa recta inhibe le gradient médullaire.

Application clinique : mécanisme d'action des diurétiques

La principale fonction des diurétiques est d'augmenter l'excrétion de Na^+ en inhibant sa réabsorption par le néphron. L'effet des diurétiques dépend du volume du compartiment liquidien extracellulaire (CLE) et du volume circulant efficace (VCE). Si le VCE diminue, le débit de filtration glomérulaire (DFG) diminue, le taux de Na^+ filtré est réduit et la réabsorption de Na^+ par le tube contourné proximal augmente.

Si l'on garde ces éléments en mémoire, on comprend que l'action des diurétiques agissant sur le tube contourné distal peut être compromise par la présence d'une concentration en Na^+ plus basse lorsque le VCE est réduit.

La Figure 14-20 schématise les mécanismes d'action des diurétiques osmotiques, des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, des diurétiques de l'anse et des diurétiques thiazidiques.

Les **diurétiques osmotiques** inhibent la réabsorption d'eau et de solutés dans le tube contourné proximal et la branche descendante grêle de l'anse de Henlé.

Les **inhibiteurs de l'anhydrase carbonique** inhibent la réabsorption du Na^+, du HCO_3^- et de l'eau au niveau du tube contourné proximal.

Les **diurétiques de l'anse** inhibent la réabsorption du NaCl au niveau de la branche ascendante large de l'anse de Henlé. Près de 25 % du taux de Na^+ filtré peuvent être excrétés grâce à l'action de cette classe de diurétiques.

Les **diurétiques thiazidiques** inhibent la réabsorption du NaCl au niveau du tube contourné distal.

Objectifs pédagogiques

La partie IV, **Tube digestif**, inclut les **parties supérieure et inférieure du tube digestif**, et les **glandes exocrines digestives.**

L'**ingestion**, la **digestion**, l'**absorption des nutriments** et l'**élimination des déchets métaboliques** sont les principales fonctions de ce tube musculaire, appelé tube digestif, et des **glandes exocrines** qui lui sont associées. Le tube digestif assure la transformation des aliments en petites molécules pouvant être absorbées par l'épithélium intestinal avant d'être transférées dans le sang circulant.

Dans le Chapitre 15, **Partie supérieure du tube digestif** :

1. Vous découvrirez l'organisation histologique de la cavité buccale, de la langue et des dents. Ces constituants transforment mécaniquement la nourriture ingérée, qui est également humidifiée et mélangée aux sécrétions des glandes salivaires avant d'être avalée. Vous étudierez la structure et la fonction des bourgeons du goût.
2. Vous étudierez également les différences structurales et fonctionnelles importantes existant entre l'oropharynx, l'œsophage et l'estomac, ainsi que la participation des muscles du pharynx et de l'œsophage à la propulsion des aliments solides et liquides vers l'estomac.
3. Vous apprendrez comment les replis muqueux et sous-muqueux (rugae) gastriques permettent la distension progressive de la lumière de l'estomac.
4. Vous découvrirez les caractéristiques des **cellules principales** et **pariétales** de l'estomac qui vous permettront de comprendre les mécanismes de dégradation enzymatique et chimique des substances ingérées.

Dans le Chapitre 16, **Partie inférieure du tube digestif** :

1. Vous apprendrez à distinguer la muqueuse du duodénum de celle du jéjunum et de l'iléon, et découvrirez que les **plis circulaires** (ou valvules conniventes) de l'intestin grêle représentent le premier degré d'amplification de la surface d'absorption intestinale.
2. Vous étudierez les constituants de l'intestin grêle et du gros intestin qui participent à la défense contre les agents pathogènes ingérés avec les aliments ou résidant dans le tube digestif.
3. Vous découvrirez comment les cellules épithéliales intestinales, ou **entérocytes**, absorbent les molécules digérées pour les transférer dans la circulation sanguine.
4. Vous apprendrez comment un système diffus de **cellules entéro-endocrines** participe aux fonctions digestives.

Dans le Chapitre 17, **Glandes exocrines du tube digestif, foie et voies biliaires** :

1. Vous apprendrez les différences existant entre les **glandes salivaires buccales — parotides**, glandes **sub-linguales** et **sous-maxillaires.**
2. Vous découvrirez l'organisation histologique du pancréas exocrine et quelles sont les cellules qui synthétisent les zymogènes, les proenzymes et les électrolytes jouant un rôle de tampon.
3. Vous apprendrez à identifier les composants du **lobule hépatique et associerez ces données structurales à la production et au transport de la bile et à la transformation des substances absorbées par l'intestin grêle et transportées par la veine porte jusqu'aux hépatocytes.**
4. Vous découvrirez comment l'hépatocyte détoxifie l'organisme, stocke du glycogène et participe à la transformation de la bilirubine.



15. PARTIE SUPÉRIEURE DU TUBE DIGESTIF

Description générale du tube digestif

La **déglutition**, la **digestion** et l'**absorption** s'effectuent au niveau du tube digestif, un conduit musculaire creux de 7 à 10 m de long. Le processus de digestion transforme les aliments solides en une **forme soluble** facile à absorber par l'**intestin grêle**. L'**élimination des résidus insolubles** et d'autres substances se fait au niveau du **gros intestin**.

Histologiquement, le tube digestif est constitué de quatre couches principales : (1) une couche **muqueuse** interne entourant la lumière, (2) une couche **sous-muqueuse**, (3) une couche **musculaire externe** et (4) une couche **séreuse** ou une **adventice**. La couche muqueuse interne subit d'importantes variations tout au long du tube digestif. Elle est subdivisée en trois composants : (1) une **couche épithéliale**, (2) un **chorion** de tissu conjonctif (ou lamina propria) et (3) une couche **musculaire muqueuse** de muscle lisse.

Partie supérieure du tube digestif : bouche, œsophage et estomac

Nous avons divisé l'étude du tube digestif en deux parties ou chapitres : le Chapitre 15, consacré à la **partie supérieure du tube digestif**, inclut la bouche, l'œsophage et l'estomac. Le Chapitre 16 décrit la **partie inférieure du tube digestif** (intestin grêle et gros intestin). Cette division repose sur les fonctions distinctes des parties haute (déglutition et digestion) et basse (absorption) du tube digestif.

La bouche

La bouche est l'orifice d'entrée du tube digestif. L'**ingestion**, la **digestion partielle** et la **lubrification** de la nourriture, ou **bol alimentaire**, sont les fonctions principales de la bouche et des **glandes salivaires** qui lui sont associées. Ces dernières sont étudiées dans le Chapitre 17, Glandes exocrines du tube digestif, foie et voies biliaires.

La **bouche**, ou **cavité buccale**, inclut les lèvres, les joues, les dents, les gencives, la langue et le palais. Excepté au niveau des dents, la bouche est revêtue d'un **épithélium pavimenteux stratifié** (malpighien) avec une sous-muqueuse présente seulement dans certaines régions.

Les **lèvres** comprennent trois régions : (1) la **région cutanée**, (2) la **région vermillon** et (3) la région correspondant à la **muqueuse buccale**.

La région cutanée est recouverte d'une peau fine (**épithélium pavimenteux stratifié kératinisé associé à des follicules pileux et à des glandes sébacées et sudoripares**). La région vermillon est bordée par un épithélium pavimenteux stratifié reposant sur de hautes papilles contenant des vaisseaux sanguins responsables de la couleur rouge de cette partie. La muqueuse buccale est en continuité avec la muqueuse des joues et des gencives.

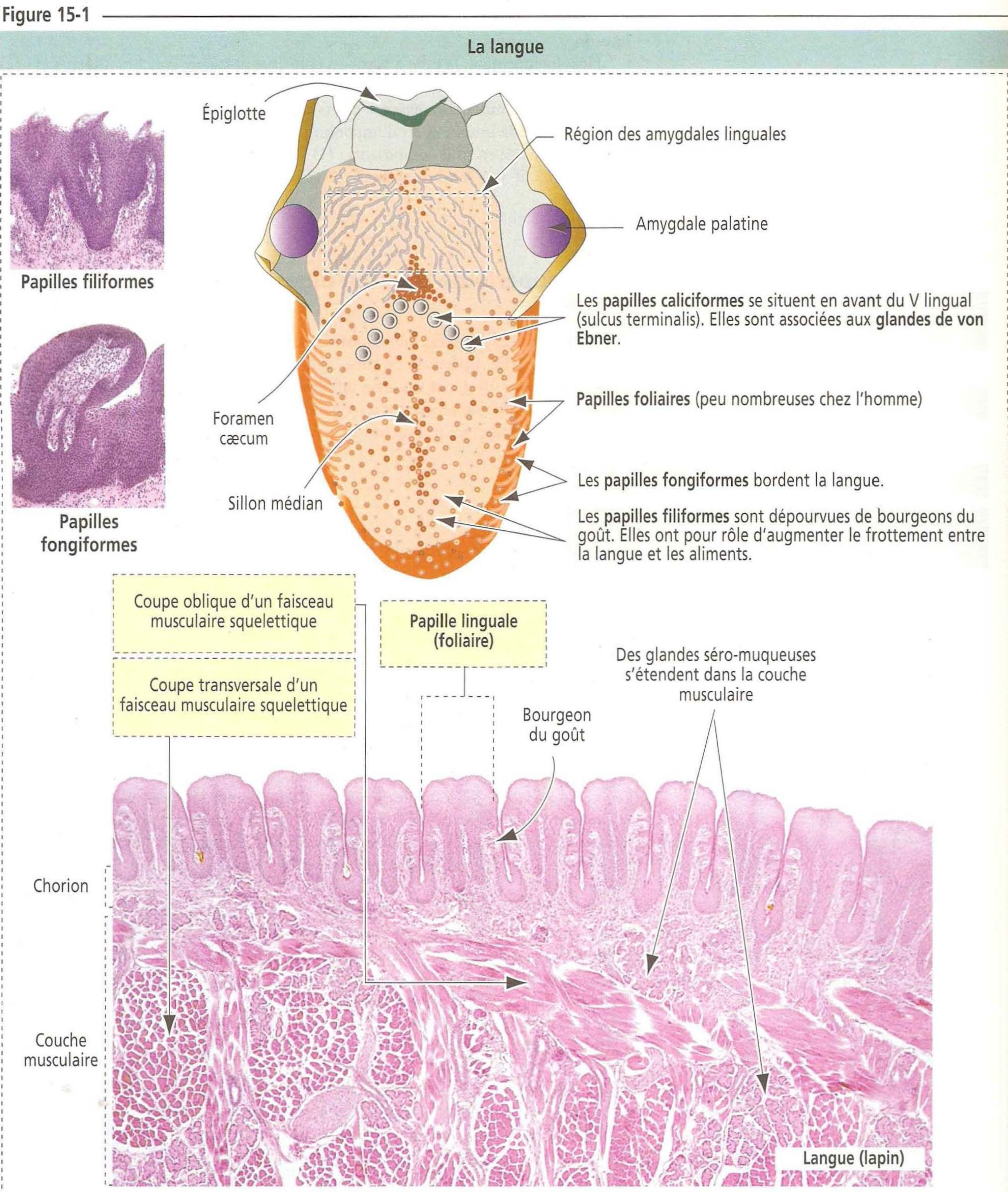
L'épithélium pavimenteux stratifié recouvrant la face interne des lèvres et des joues repose sur un chorion dense et une sous-muqueuse, intimement liés par des fibres conjonctives aux muscles squelettiques sous-jacents.

Les **gencives** sont analogues à la région vermillon des lèvres hormis le fait que leur bord libre est le siège d'une importante kératinisation. Le chorion des gencives est fermement attaché au périoste des arcades alvéolaires des maxillaires supérieur et inférieur et à la membrane périodontique. Les gencives sont dépourvues de sous-muqueuse et de glandes.

Le **palais dur** est revêtu d'un épithélium pavimenteux stratifié kératinisant identique à celui du bord libre des gencives. On observe une sous-muqueuse dans sa région centrale mais pas dans les régions voisines des gencives. Des fibres de collagène de la sous-muqueuse attachent la muqueuse au périoste du palais dur.

Le **palais mou** et la **luette** sont revêtus d'un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisant s'étendant dans l'oropharynx où il est en continuité avec l'épithélium cylindrique cilié pseudostratifié de la partie supérieure de l'appareil respiratoire. La sous-muqueuse est lâche et contient d'abondantes glandes muqueuses et séreuses. Des fibres musculaires squelettiques sont présentes au niveau du palais mou et de la luette.

Figure 15-1



La langue

Les deux tiers antérieurs de la langue sont constitués d'une masse centrale de **muscle squelettique** orienté dans trois directions : **longitudinale, transversale** et **oblique**. Son tiers postérieur contient des amas de tissu lymphoïde formant les **amygdales linguales.**

La face dorsale de la langue est recouverte d'un **épithélium pavimenteux stratifié non kératinisant** reposant sur un chorion associé au cœur musculaire de la langue. Des **glandes séreuses** et **muqueuses** s'étendent à travers le chorion et le muscle. Leurs canaux s'ouvrent dans les **cryptes** et les **sillons** des **amygdales linguales** et des **papilles caliciformes**, respectivement.

La face dorsale de la langue contient de nombreuses projections muqueuses appelées **papilles linguales** (Figure 15-1). Chaque papille linguale est formée d'un axe de tissu conjonctif richement vascularisé et d'une couche d'épithélium pavimenteux stratifié de revêtement. Selon leur forme, on distingue quatre types de papilles linguales : (1) les **papilles filiformes** (étroites et coniques), les plus nombreuses, (2) les **papilles fongiformes** (en forme de champignon), (3) les **papilles caliciformes** et (4) les **papilles foliaires** (en forme de feuille), rudimentaires chez l'homme mais bien développées chez le lapin et le singe.

Les bourgeons du goût se localisent dans toutes les papilles linguales exceptées les papilles filiformes. Ce sont des structures épithéliales en forme de tonneau contenant des cellules chimiosensorielles appelées **récepteurs gustatifs.** Les récepteurs gustatifs sont en contact synaptique avec les terminaisons des nerfs gustatifs.

Les **papilles caliciformes** (disposées en palissade) se localisent dans la partie postérieure de la langue, alignées **en avant du sulcus terminalis.** Les papilles caliciformes occupent un récessus de la muqueuse et sont de ce fait entourées par un **sillon** ou **fossé circulaire** (n.d.t. : ou vallum).

Des **glandes séreuses**, les **glandes de von Ebner**, situées dans le tissu conjonctif, au contact du muscle sous-jacent, sont associées aux papilles caliciformes. **Les canaux des glandes de von Ebner s'ouvrent dans le plancher du sillon circulaire.**

Les parties latérales des papilles caliciformes et la paroi du sillon qui leur fait face contiennent plusieurs **bourgeons du goût.** Selon les espèces, chaque bourgeon du goût renferme de 50 à 150 cellules dont l'extrémité apicale étroite se termine dans un **pore gustatif.** Un bourgeon du goût possède trois composants cellulaires (Figure 15-2) : (1) des **cellules réceptrices du goût,** (2) des **cellules de soutien** (ou cellules du goût immatures) et (3) des **cellules précurseurs** (ou cellules basales).

Les **cellules réceptrices du goût** ont une durée de vie de 10 à 14 jours. **Les cellules précurseurs donnent naissance aux cellules de soutien** (ou **cellules du goût immatures**) **qui, à leur tour, se transforment en cellules du goût matures.** La partie basale d'une cellule réceptrice du goût est en contact avec une **terminaison nerveuse afférente** provenant des neurones des ganglions sensoriels des nerfs **facial, glosso-pharyngien** et **vague.**

Le **sucré**, l'**acide**, l'**amer** et le **salé** sont les quatre perceptions gustatives classiques. Il en existe une cinquième, l'**umami** (le goût du glutamate de sodium). Une perception gustative spécifique correspond à des cellules réceptrices du goût spécifiques. Le **nerf facial** transporte les cinq types de perceptions gustatives ; le **nerf glosso-pharyngien** véhicule les perceptions sucrée et amère.

Le goût est déclenché lorsque des substances chimiques solubles, appelées **substances gustatives**, diffusent à travers le pore gustatif et interagissent avec les sous-unités α, β et δ de la **protéine-G** (appelée **gustducine**) **liées aux récepteurs gustatifs** (**TR1** et **TR2**, pour *taste receptors* 1 et 2) présents dans les **microvillosités apicales** des **cellules réceptrices du goût.** Comme nous l'avons vu dans le Chapitre 3, Signalisation cellulaire, le guanosine triphosphate (GTP), en se fixant sur la sous-unité α du complexe protéine-G, active des molécules-cibles (canaux ioniques situés dans les cellules réceptrices du goût). Les modifications ioniques survenant à l'intérieur des cellules du goût provoquent la dépolarisation (voir Figure 15-2) ou l'hyperpolarisation des cellules réceptrices. Une augmentation du Ca^{2+} intracellulaire déclenche la libération de neurotransmetteurs au niveau de la synapse afférente avec la terminaison nerveuse afférente. Certaines cellules réceptrices du goût ne réagissent qu'à l'une des substances gustatives de base. D'autres sont sensibles à plusieurs goûts.

La dent

Chez l'homme adulte, la dentition comprend 32 dents définitives. Les 16 dents supérieures sont incluses dans les **arcades dentaires** (alvéolaires) du maxillaire supérieur. Les

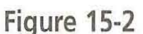


Figure 15-2

Le bourgeon du goût

Papille caliciforme (1-2 mm de diamètre)

Paroi externe du sillon

Épithélium pavimenteux stratifié

Bourgeon du goût

Sillon ou fossé

Chorion

Des glandes séreuses (de von Ebner, non représentées) s'étendent à l'intérieur du muscle. Leurs canaux sécrétoires s'ouvrent dans le sillon ou fossé entourant la papille caliciforme.

Épithélium pavimenteux stratifié

Pore gustatif

Bourgeon du goût

Chorion

Sillon circulaire

Il existe des **jonctions serrées** au niveau de la région apicale des cellules réceptrices du goût

Lame basale

Bourgeon du goût

Épithélium pavimenteux stratifié

Pore gustatif avec microvillosités saillantes

Cellules réceptrices du goût **matures**

Cellules réceptrices du goût **immatures**

Terminaisons nerveuses afférentes

Synapse entre une **cellule réceptrice** et une **terminaison nerveuse afférente**.
La cellule réceptrice du goût renferme des vésicules contenant un neuro-transmetteur dans la région basale de son cytoplasme.

Les **cellules basales** donnent naissance aux cellules immatures ou cellules de soutien qui deviendront des cellules du goût matures fonctionnelles. La voie de maturation des cellules est indiquée par les flèches.

Réponse des cellules du goût aux stimuli

1 Une substance gustative (amère, acide, salée, sucrée ou umami) se fixe sur son récepteur TR1 ou TR2.

TR1 ou TR2

1 2 β γ α α GTP 3

Na^+, Ca^{2+}

Terminaison nerveuse afférente

4

Microvillosité d'une cellule réceptrice du goût

2 Le **complexe G** (encore appelé **gustducine** du fait de sa ressemblance avec la **transducine** des photorécepteurs de la rétine) est activée par la fixation du GTP sur la sous-unité α du complexe G.

3 Le **complexe sous-unité α-GTP** ouvre et ferme les **canaux ioniques** pour rendre l'intérieur de la cellule chargé positivement (**dépolarisation**)

4 Ca^{2+} déclenche la libération de neurotransmetteurs par la cellule du goût.

Figure 15-3

Coupe longitudinale de la dent

Couronne
Collet
Racine
Odontoblastes
Émail
Tubules de la dentine
Dentine
Sillon gingival
Épithélium gingival
Chambre pulpaire
Vaisseaux sanguins et nerf pulpaires
Ligament périodontique
Os alvéolaire
Cément
Canal radiculaire et foramen apical
Vaisseaux et nerf alvéolaires
Limite émail-dentine
Émail
Dentine
Tubules de la dentine
Odontoblastes

16 dents inférieures sont incluses dans des alvéoles identiques du maxillaire inférieur ou mandibule. La dentition définitive est précédée par une série de 20 **dents provisoires**, encore appelées **dents de lait**. Les dents de lait apparaissent vers l'âge de 6 mois et la totalité de cette dentition est présente jusqu'à l'âge de 6-8 ans. Les dents provisoires sont remplacées entre 10 et 12 ans par les 32 dents définitives ou permanentes. Ce processus de remplacement s'achève vers 18 ans.

Chaque type de dent possède une forme et une fonction propres : les **incisives** coupent les aliments, les **canines** les perforent et les retiennent serrés, les **molaires** les écrasent.

Chaque dent est constituée d'une **couronne** et d'une ou plusieurs **racines** (Figure 15-3). La couronne est recouverte de couches fortement calcifiées **d'émail** et de **dentine** (ou ivoire). La face externe de la racine est recouverte par un autre tissu calcifié appelé **cément**. La dentine forme le bourgeon de la dent et contient une chambre centrale remplie d'un tissu mou, la **pulpe dentaire**. La chambre pulpaire s'ouvre au niveau du **foramen apical** dans la cavité alvéolaire osseuse par le **canal radiculaire**. Des vaisseaux sanguins, des nerfs et des lymphatiques entrent ou sortent de la chambre pulpaire à travers le foramen apical. Des fibres nerveuses myélinisées accompagnent les vaisseaux sanguins.

Développement dentaire et différenciation des améloblastes et des odontoblastes

L'ectoderme, la crête neurale crâniale et le mésenchyme contribuent au développement de la dent (Figure 15-4). Les **améloblastes** dérivent de l'**ectoderme**. Les **odontoblastes** dérivent de la **crête neurale crâniale**. Les **cémentocytes** dérivent du **mésenchyme**.

La sécrétion de molécules de signalisation — **activine βA, facteur de croissance des fibroblastes** et **protéines morphogénétiques osseuses** — contrôle l'interaction entre l'épithélium dentaire et le mésenchyme, au cours de la morphogenèse de la dent. La Figure 15-4 illustre les principales étapes de son développement.

Figure 15-4

Étapes du développement de la dent

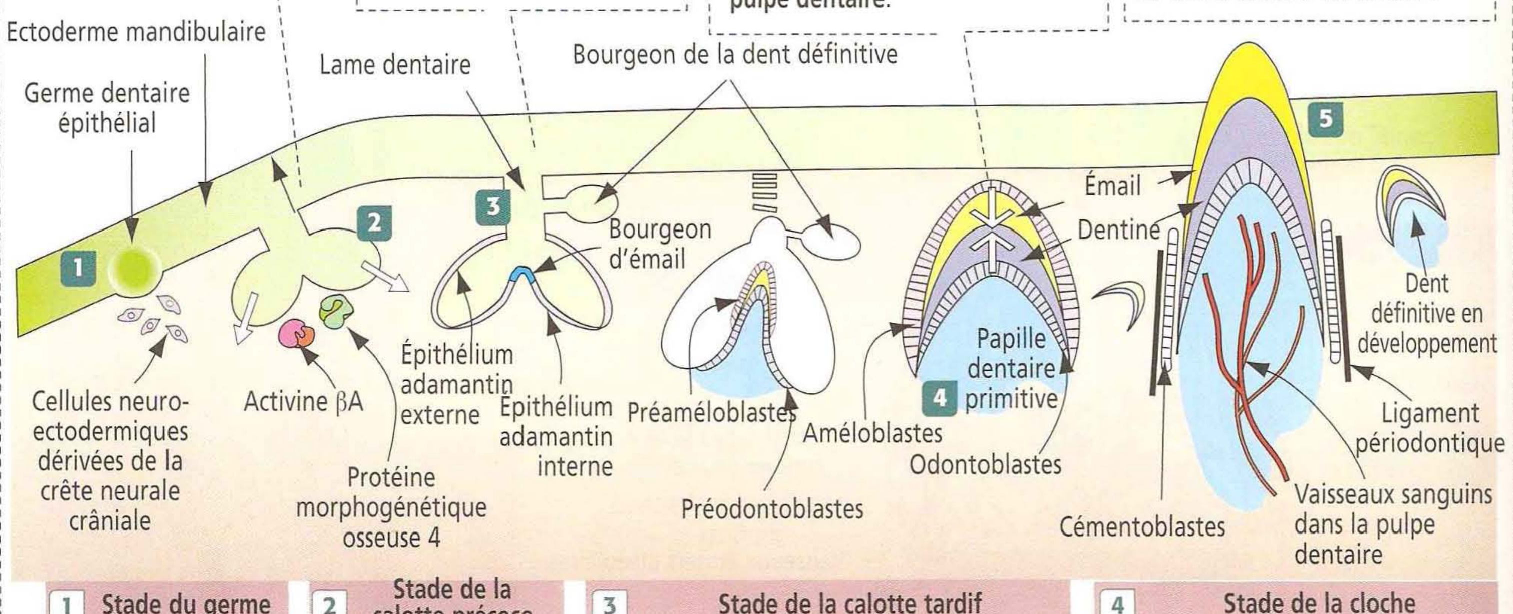
L'activine βA et la protéine morphogénétique osseuse 4 produites par le mésenchyme induisent la formation d'une **cupule précoce**.

Le facteur de croissance fibroblastique 4 et les protéines morphogénétiques osseuses 2, 4 et 7, produites par le germe dentaire épithélial, contrôlent la forme de la dent.

L'**émail** — produit par les améloblastes — progresse vers le bas et la dentine latéralement. Les odontoblastes produisent une **prédentine** non minéralisée qui se calcifiera ultérieurement pour former la dentine. La papille dentaire primitive deviendra la **pulpe dentaire**.

5 Sortie de la dent

Le sac dentaire donne naissance :
1. Aux **cémentoblastes** qui sécrètent une couche de cément.
2. Aux cellules formant le ligament périodontique, retenant fermement la dent dans sa cavité osseuse ou alvéole.



1 Stade du germe

Les cellules neuro-ectodermiques induisent la prolifération des cellules épithéliales ectodermiques sus-jacentes pour former le germe dentaire épithélial. Il se forme 20 germes, un pour chacune des dents provisoires.

2 Stade de la calotte précoce

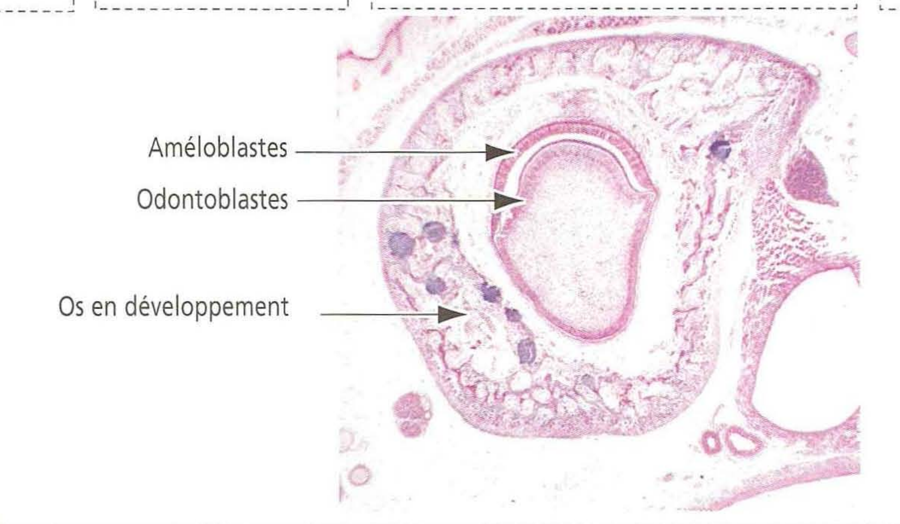
Les cellules du germe dentaire épithélial prolifèrent et s'invaginent dans le mésoderme sous-jacent.

3 Stade de la calotte tardif

Une fine tige cellulaire, la lame dentaire, relie les cellules proliférant vers la profondeur à l'épithélium ectodermique. Les cellules de l'extrémité en croissance du germe dentaire forment une structure en calotte contenant les cellules neuro-ectodermiques de la crête neurale. Le germe dentaire épithélial est bordé par un **épithélium adamantin externe** et **interne**. Le bourgeon de la dent définitive se développe à partir de la lame dentaire et reste quiescent. Le **bourgeon d'émail** donne le signal du développement de la dent.

4 Stade de la cloche

La calotte est le précurseur de l'organe odontogène formant la couronne de la dent. L'épithélium adamantin externe s'entoure d'un réseau de capillaires. L'épithélium adamantin interne se développe sous forme d'une simple couche d'**améloblastes** (ou adamantoblastes) sécrétant l'émail. Les cellules les plus externes de la papille dentaire se différencient en **odontoblastes** producteurs de dentine.



Odontoblastes

On observe une couche d'odontoblastes à la périphérie de la pulpe. Les odontoblastes sont des cellules sécrétoires actives qui synthétisent et sécrètent du matériel de nature collagénique et non collagénique, correspondant aux composants organiques de la **dentine.**

L'**odontoblaste** est une cellule cylindrique de type épithélial situé sur la **face interne** de la dentine, dans la chambre pulpaire (Figure 15-5). Le domaine apical de la cellule est inclus dans la **prédentine**, une couche non minéralisée de matériel de type dentine. Un **prolongement cellulaire apical** principal se projette à partir du domaine apical et

Figure 15-5

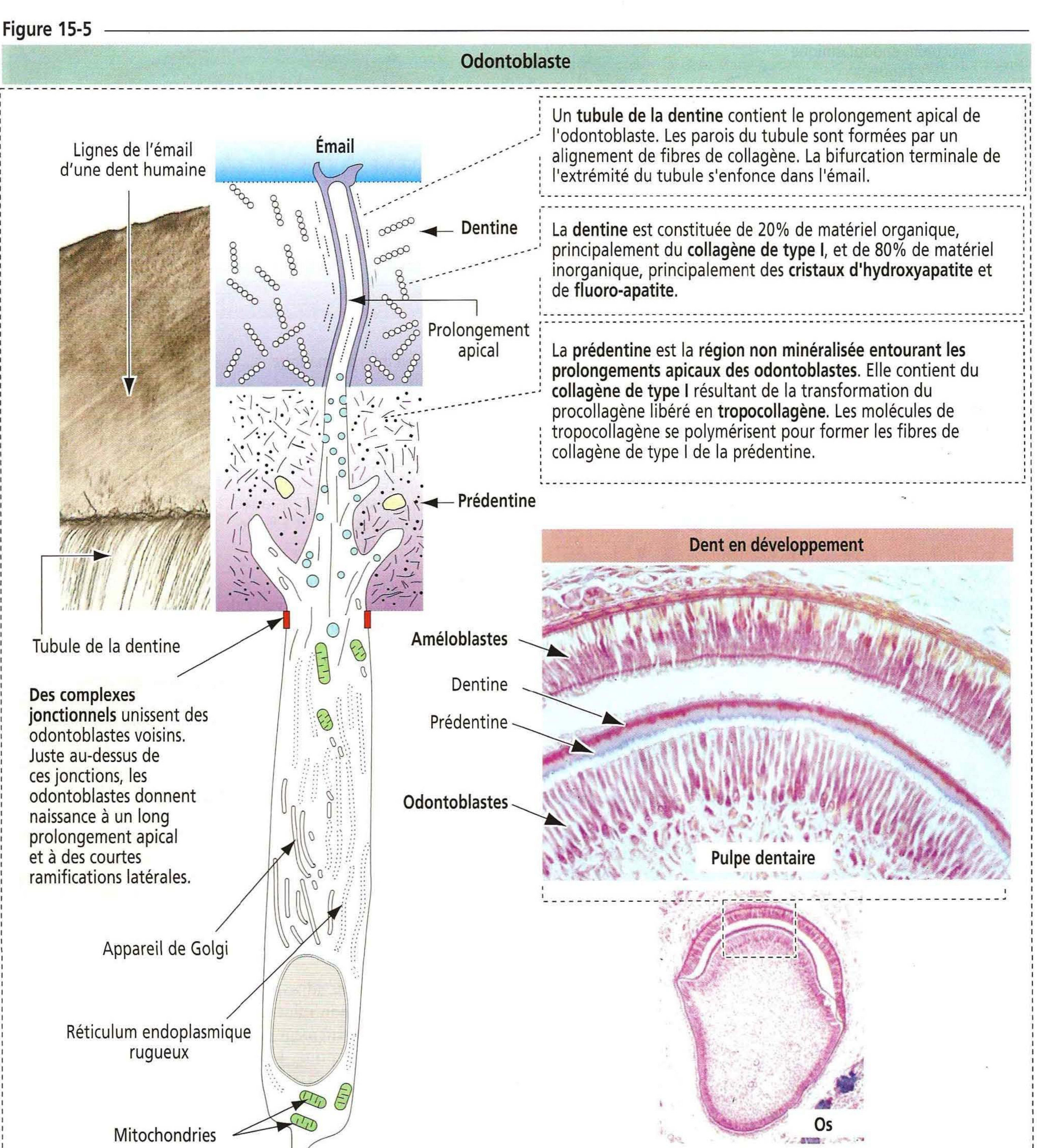
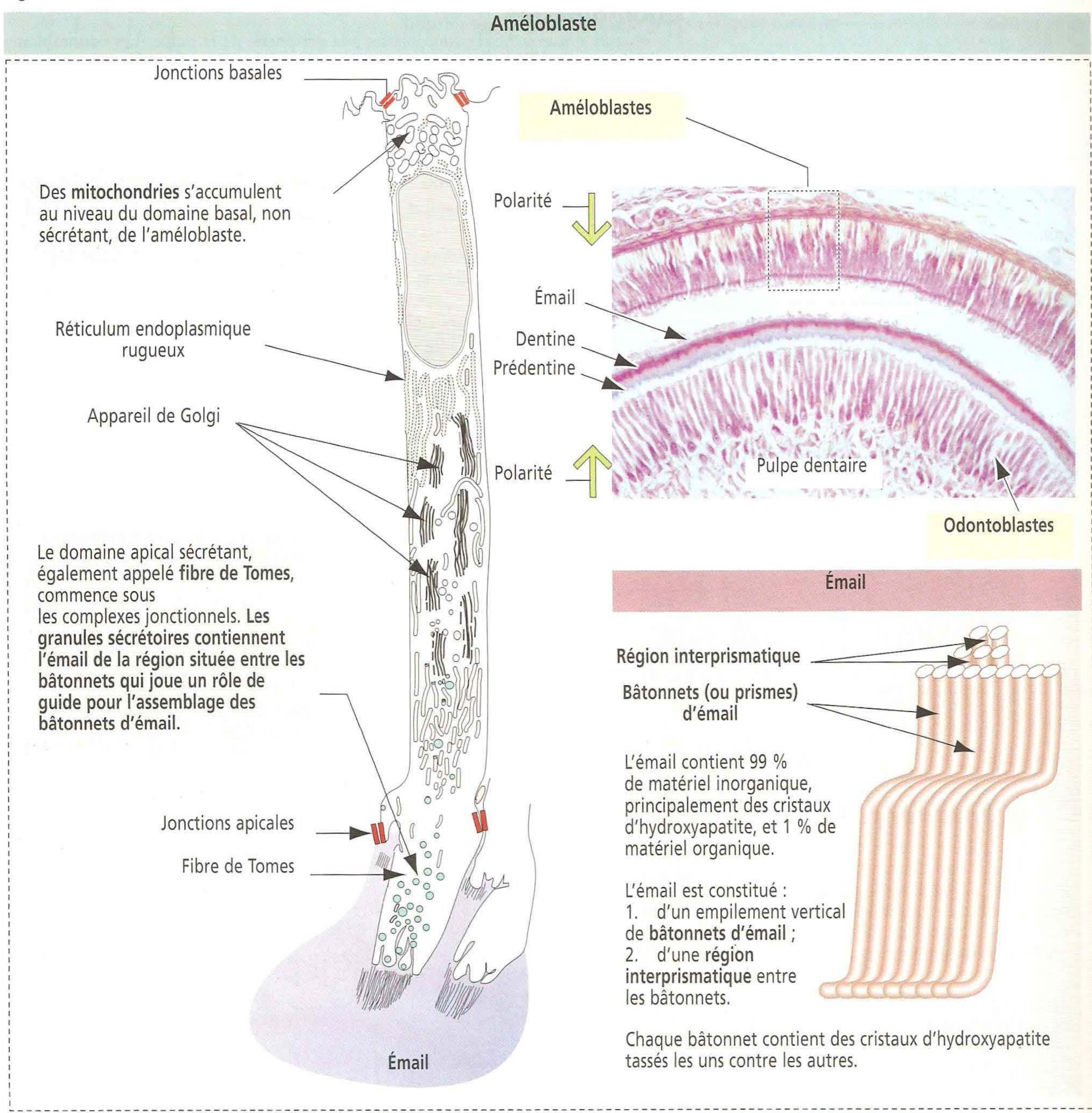


Figure 15-6



s'enferme à l'intérieur d'un système canaliculaire situé juste au-dessus des **complexes jonctionnels** unissant les odontoblastes adjacents.

Dans la région apicale de l'odontoblaste, on trouve un **réticulum endoplasmique rugueux** et un **appareil de Golgi** bien développés, ainsi que des **granules sécrétoires**. Ces derniers contiennent du **procollagène**. Lorsque le procollagène est libéré par l'odontoblaste, il est enzymatiquement transformé en **tropocollagène** qui s'agrège en fibrilles de **collagène de type I**.

La **prédentine** est la couche de dentine adjacente au corps cellulaire et au prolongement de l'odontoblaste. La prédentine, **non minéralisée**, est constituée principalement de fibrilles de collagène qui seront ultérieurement recouvertes (minéralisées) de cristaux d'hydroxyapatite dans la région de la dentine. Un **front de minéralisation** sépare la prédentine de la dentine.

La pulpe est constituée de vaisseaux sanguins, de nerfs et de lymphatiques, entourés de fibroblastes et d'éléments extracellulaires de type mésenchymateux. Les vaisseaux sanguins (artérioles) se ramifient en un réseau capillaire **parmi les corps cellulaires des odontoblastes**. Une inflammation de la pulpe provoque un gonflement et une douleur.

Du fait de l'absence d'espace pour le gonflement dans la chambre pulpaire, l'irrigation sanguine est interrompue par la compression, ce qui entraîne la mort rapide des cellules pulpaires.

Cément

Le cément est un tissu minéralisé de type osseux recouvrant la face externe de la racine. Comme l'os, le cément est constitué de fibrilles de collagène calcifiées et de cellules « piégées » au milieu d'elles, comme les ostéocytes, appelées **cémentocytes.**

Le cément entre en contact avec l'émail au niveau de la **jonction cément-émail** et sépare la couronne de la racine au niveau d'une région appelée **collet** de la dent. La couche la plus externe du cément, non calcifiée, est produite par les **cémentoblastes**, au contact du **ligament périodontique**, ligament suspenseur riche en collagène, en fibroblastes et très vascularisé, qui retient la dent dans la cavité de l'os alvéolaire. La robustesse des fibres du ligament périodontique est responsable d'une mobilité des dents et d'un attachement solide à l'os, deux propriétés utilisées dans les traitements orthodontiques.

Améloblastes

Les **améloblastes** sont les cellules qui produisent l'émail et ne s'observent qu'au cours du développement de la dent. L'améloblaste (Figure 15-6) est une cellule cylindrique polarisée dont le noyau est situé dans la région basale où il est entouré de mitochondries. La région supranucléaire contient de nombreuses citernes de réticulum endoplasmique rugueux et un appareil de Golgi.

Sous les complexes jonctionnels apicaux unissant des améloblastes contigus, le domaine apical émet un large prolongement, la **fibre de Tomes**, à proximité de la matrice de l'émail calcifiée. Le domaine apical renferme de nombreux granules sécrétoires contenant les précurseurs glycoprotéiques de la matrice de l'émail.

L'**émail** est la substance la plus dure du corps humain. Environ 99 % de l'émail sont composés de cristaux d'hydroxyapatite ; moins de 1 % sont de nature de protéique. L'émail nouvellement sécrété contient une forte proportion de protéine (environ 30 %) dont la concentration diminue jusqu'à 1 % au cours de la minéralisation de l'émail. Deux types de protéines ont été identifiées : l'**amélogénine** et l'**énaméline.**

L'amélogénine est le constituant principal et n'existe que dans l'émail en développement. L'énaméline est un composant secondaire. L'**amélogenèse imparfaite** est une maladie héréditaire affectant la formation de l'émail de la dent ; l'émail altéré n'atteint pas un niveau d'épaisseur normal. Cette maladie résulte d'une mutation du gène de l'amélogénine.

Le microscope électronique révèle que l'émail est constitué de fins **bâtonnets** (ou prismes) **d'émail** ondulés séparés par une **région interprismatique** dont la structure est analogue à celle des bâtonnets mais dont les cristaux sont orientés dans une direction différente. Chaque bâtonnet est revêtu d'une fine couche de matrice organique, appelée **gaine du bâtonnet.**

Organisation générale du tube digestif

Avant d'étudier séparément chaque segment du tube digestif, il est important d'en décrire d'abord l'organisation générale afin de comprendre que chacun d'entre eux ne fonctionne pas comme une unité indépendante.

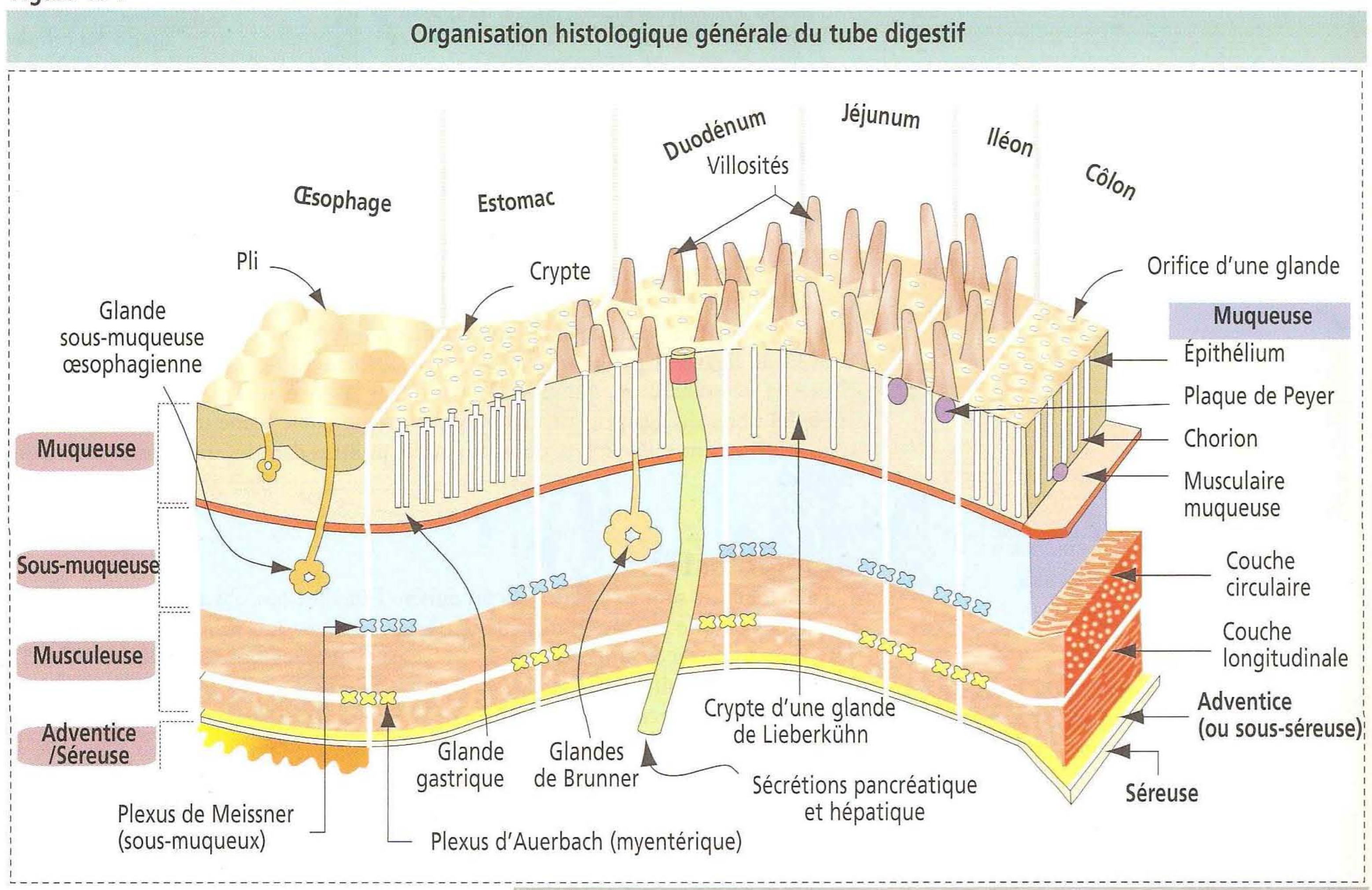
Commençons par les caractères histologiques communs à l'ensemble du tube digestif : il faut savoir, qu'excepté au niveau de la cavité buccale, le tube digestif possède une organisation histologique uniforme. Toutefois, cette organisation est caractérisée par des variations structurales distinctes importantes qui reflètent les modifications d'activité fonctionnelle.

Après la cavité buccale, le tube digestif comprend quatre organes principaux : l'**œsophage**, l'**estomac**, l'**intestin grêle** et le **gros intestin**. Chacun des ces organes est constitué de quatre couches concentriques (Figure 15-7) : (1) la **muqueuse**, (2) la **sous-muqueuse**, (3) la **musculeuse** et (4) l'**adventice** ou **séreuse**.

La muqueuse comprend trois composants : un **épithélium de revêtement**, un **chorion** sous-jacent de tissu conjonctif lâche vascularisé et une fine couche de muscle lisse, la **musculaire muqueuse**.

Figure 15-7

Organisation histologique générale du tube digestif



Dans le chorion, on trouve des îlots lymphoïdes et des cellules immunocompétentes (lymphocytes, plasmocytes et macrophages) clairsemées. Le chorion de l'intestin grêle et du gros intestin est un site important de réactions immunitaires (voir Chapitre 16, Partie inférieure du tube digestif).

L'épithélium de revêtement s'invagine pour former des **glandes**, qui s'étendent dans le **chorion** (**glandes muqueuses**) ou la **sous-muqueuse** (**glandes sous-muqueuses**), ou des **canaux**, transportant les sécrétions provenant du foie et du pancréas à travers la paroi du tube digestif (duodénum) jusqu'à sa lumière.

Dans l'estomac et l'intestin grêle, la muqueuse et la sous-muqueuse s'étendent toutes deux vers la lumière en formant des replis, appelés respectivement rugae et plis. Ailleurs, la muqueuse seule projette dans la lumière des expansions digitiformes appelées villosités. **Les glandes muqueuses augmentent la capacité sécrétoire** tandis que **les villosités augmentent la capacité d'absorption du tube digestif.**

La **muqueuse** subit d'importantes variations d'un segment à l'autre du tractus digestif. La sous-muqueuse est constituée d'un tissu conjonctif dense irrégulier contenant de gros vaisseaux sanguins et lymphatiques et des nerfs se ramifiant dans la muqueuse et la musculeuse. On trouve des glandes dans la sous-muqueuse de l'œsophage et du duodénum.

La **musculeuse** comprend deux couches de muscle lisse : les fibres musculaires lisses de la couche interne se disposent autour de la lumière digestive (couche circulaire) ; celles de la couche externe se disposent le long du tube digestif (couche longitudinale). **La contraction des fibres de la couche circulaire réduit le diamètre de la lumière ; la contraction des fibres de la couche longitudinale diminue la longueur du tube digestif.** On trouve des fibres musculaires squelettiques dans la partie supérieure de l'œsophage et le sphincter anal.

L'**adventice** du tube digestif est formée de plusieurs couches de tissu conjonctif en continuité avec les tissus conjonctifs adjacents. Lorsque le tube digestif est suspendu par le mésentère ou péritoine, l'adventice est recouverte par un **mésothélium** (**épithélium pavimenteux simple**) reposant sur une fine couche conjonctive, l'ensemble formant une **séreuse**, ou membrane séreuse.

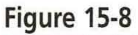


Figure 15-8

Microvascularisation gastrique

1 Les artères gastriques forment un plexus sous-séreux relié au plexus intramusculaire.

2 Le plexus intramusculaire très développé fournit des branches au plexus sous-muqueux et aux couches de la musculeuse.

3 Le plexus sous-muqueux donne des artérioles à la muqueuse.

4 Les artérioles deviennent des capillaires fenêtrés à l'intérieur de la muqueuse gastrique et autour des glandes. Les lits capillaires périglandulaires s'anastomosent entre eux.

5 Les veinules collectrices drainent les capillaires dans les veinules sous-muqueuses du plexus veineux sous-muqueux.

Application clinique
La microcirculation gastrique est importante dans la pathogénie de la **maladie ulcéreuse gastrique** et dans la protection de la muqueuse gastrique contre l'agression de l'acide chlorhydrique et de la pepsine.

Microvascularisation du tube digestif

Nous commencerons notre description par la **microcirculation de l'estomac**. Dans le Chapitre 16, Partie inférieure du tube digestif, nous décrirons la **microcirculation de l'intestin grêle** et mettrons en évidence ses caractères distinctifs (voir Figure 16-3).

Des vaisseaux sanguins et lymphatiques et des nerfs atteignent les parois du tube digestif en traversant le mésentère ou les tissus environnants. Après avoir pénétré dans la paroi gastrique, les artères s'organisent en trois réseaux : les plexus **sous-séreux**, **intramusculaire** et **sous-muqueux** (Figure 15-8). Certaines branches de ces plexus cheminent longitudinalement dans la musculeuse et la sous-muqueuse ; d'autres branches s'étendent perpendiculairement dans la muqueuse et la musculeuse.

Dans la muqueuse, les **artérioles** dérivées du plexus sous-muqueux alimentent un lit de **capillaires fenêtrés** disposés autour des glandes gastriques et anastomosés latéralement entre eux. La nature fenêtrée des capillaires facilite la libération de bicarbonate pour protéger les cellules épithéliales superficielles de l'action de l'acide chlorhydrique (voir Figure 15-17).

Des veinules collectrices partent de la muqueuse vers la sous-muqueuse sous forme de veines, quittent le tube digestif à travers le mésentère et se drainent dans les veines *splénique et mésentérique supérieure. Les veines mésentériques se drainent dans la veine* porte, aboutissant au foie (voir Chapitre 17, Glandes digestives exocrines du tube digestif, foie et voies biliaires).

Application clinique : microcirculation gastrique et ulcères gastriques

Comme nous le verrons plus loin dans ce chapitre, la microcirculation gastrique joue un rôle important dans la protection de l'intégrité de la muqueuse gastrique. Une

Figure 15-9

Innervation du tube digestif



Neurone

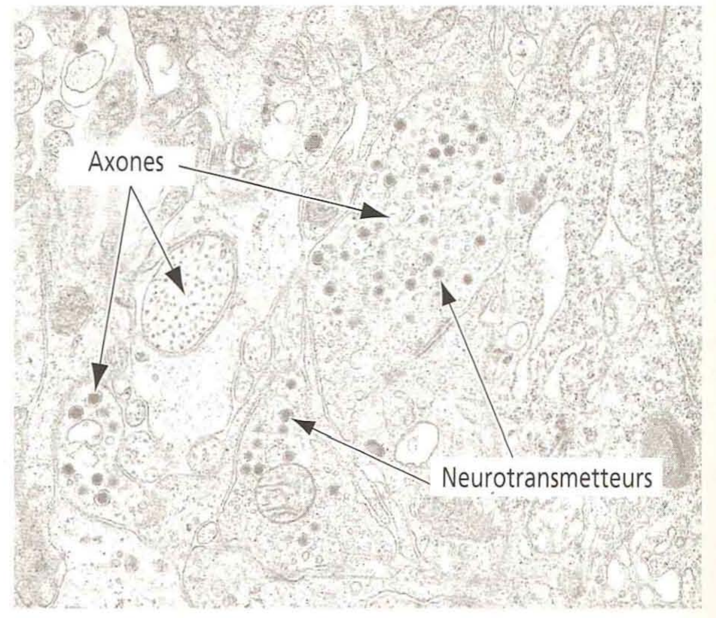
Cellules musculaires lisses

Axones

Plexus myentérique d'Auerbach

Couche musculaire interne (circulaire). Les cellules musculaires adjacentes sont électriquement couplées et se contractent de façon synchrone lorsqu'elles sont stimulées.

Dans le tube digestif, le système nerveux autonome est représenté par deux réseaux neuronaux interconnectés : le **plexus myentérique d'Auerbach** (situé entre les couches circulaire et longitudinale et innervant les fibres musculaires) et le **plexus sous-muqueux de Meissner** (situé entre la musculeuse et la muqueuse et innervant les glandes sécrétoires).
Les deux plexus, reliés par des axones, sont constitués de neurones moteurs et sensoriels connectés par des interneurones. Bien qu'ils puissent fonctionner indépendamment du SNC, ils sont contrôlés par les fibres préganglionnaires des neurones parasympathiques des nerfs vague et pelvien et par les fibres post-ganglionnaires des neurones sympathiques de la moelle épinière et des ganglions prévertébraux.



Parmi les neurotransmetteurs chimiques retrouvés dans les nerfs entériques, on trouve l'**acétylcholine** (excitant), les deux principaux neurotransmetteurs inhibiteurs, l'**oxyde nitrique** et le **peptide intestinal vaso-actif** (*vasoactive intestinal peptide*, VIP) et des **tachykinines** (comme la substance P). La **sérotonine** et la **somatostatine** sont produits par les interneurones.

interruption de ce mécanisme protecteur, incluant la sécrétion de mucus et de bicarbonate, permet l'action destructrice de l'acide chlorhydrique et de la pepsine et des infections bactériennes, aboutissant à la **maladie ulcéreuse gastro-duodénale** (UGD). L'UGD inclut un ensemble d'altérations caractérisées par une perte partielle ou totale de la surface muqueuse gastrique ou duodénale ou des deux.

La riche vascularisation sanguine de la muqueuse gastrique est d'une importance considérable dans la compréhension des hémorragies associées aux **ulcères de stress**. Les

ulcères de stress sont des érosions muqueuses gastriques superficielles observées après des traumatismes ou des pathologies sévères et après un traitement de longue durée par de l'aspirine ou des corticoïdes.

Dans la plupart des cas, les ulcères de stress sont cliniquement asymptomatiques et ne sont diagnostiqués que lorsqu'ils provoquent des hémorragies importantes.

Innervation du tube digestif

Le tube digestif est innervé par le système nerveux autonome (SNA, ou SN végétatif). Le SNA comprend une **composante extrinsèque** (l'innervation parasympathique et sympathique) et une **composante intrinsèque** ou **entérique**.

Les fibres nerveuses **sympathiques** proviennent des segments thoracique et lombaire de la moelle épinière. Les fibres nerveuses **parasympathiques** proviennent du noyau moteur dorsal vague du bulbe rachidien. Les fibres **viscérales sensorielles** prennent leur origine dans les ganglions de la racine dorsale.

L'**innervation intrinsèque** ou **entérique** est représentée par deux circuits neuronaux interconnectés formés par des neurones moteurs et sensoriels reliés par des interneurones : (1) le **plexus sous-muqueux de Meissner**, présent dans la sous-muqueuse et (2) le **plexus myentérique d'Auerbach** (Figure 15-9), situé **entre les couches circulaire interne et longitudinale externe de la musculeuse**.

Les neurones et les interneurones de ces plexus donnent naissance à des axones qui se ramifient pour former des réseaux. Les plexus sont reliés au SNA sympathique et parasympathique extrinsèque : les plexus d'Auerbach et de Meissner reçoivent les **axones préganglionnaires** du **système parasympathique** et les **axones post-ganglionnaires** du **système sympathique**.

Le système nerveux intrinsèque ou entérique permet au tube digestif de répondre à la fois aux stimulations locales et aux influx provenant des nerfs extrinsèques du SNA. L'ensemble des réseaux extrinsèque et intrinsèque (entérique) régule et contrôle (1) les **contractions péristaltiques de la musculeuse et les mouvements de la musculaire muqueuse** et (2) les **fonctions sécrétoires des glandes muqueuses et sous-muqueuses**. Par exemple, la stimulation de **fibres nerveuses parasympathiques préganglionnaires** (terminaisons **cholinergiques**) de la musculeuse provoque l'**augmentation de ses mouvements** ainsi que de l'activité sécrétoire glandulaire. La stimulation de **fibres nerveuses sympathiques post-ganglionnaires** (terminaisons **adrénergiques**) sur les cellules musculaires lisses provoquent la **diminution de leur mobilité**.

L'œsophage

L'œsophage est un tube musculaire reliant le pharynx à l'estomac. Il descend dans le thorax, traverse le diaphragme et pénètre dans l'estomac. Les contractions de sa musculeuse propulsent les aliments jusqu'à sa partie inférieure en 2 secondes environ. À cette vitesse, les variations de pression et de volume à l'intérieur du thorax sont minimes. Elles n'entraînent pas d'interruption de la respiration ni de la circulation cardiopulmonaire.

La **muqueuse** œsophagienne est constituée d'un **épithélium pavimenteux stratifié** recouvrant un chorion contenant de nombreuses papilles de tissu conjonctif (Figure 15-10). La **musculaire muqueuse** est absente de la partie supérieure de l'œsophage mais devient organisée à proximité de l'estomac. Dans l'œsophage à l'état relâché, la muqueuse et la sous-muqueuse forment des **plis longitudinaux** qui donnent à la lumière un contour irrégulier. Lorsque le bol alimentaire descend dans l'œsophage, ces plis disparaissent provisoirement puis réapparaissent du fait de la détente des fibres élastiques de la sous-muqueuse.

La **sous-muqueuse** contient un réseau de fibres de collagène et élastiques et de nombreux petits vaisseaux sanguins. À l'extrémité inférieure de l'œsophage, un **plexus veineux sous-muqueux** se draine à la fois dans le système veineux systémique et dans le système veineux porte. Une augmentation de pression dans le système veineux porte, liée à une maladie chronique du foie, se traduit par la dilatation des sinus veineux sous-muqueux et la formation de **varices œsophagiennes**. La rupture de ces varices ou l'ulcération de la muqueuse qui les recouvre entraîne une hémorragie dans l'œsophage et l'estomac, cause fréquente de vomissements de sang (**hématémèses**).

Dans l'œsophage, il existe des **glandes muqueuses** et **sous-muqueuses**. Elles ont pour rôle de produire en permanence une fine couche de mucus qui lubrifie la surface de l'épithélium.

Figure 15-10

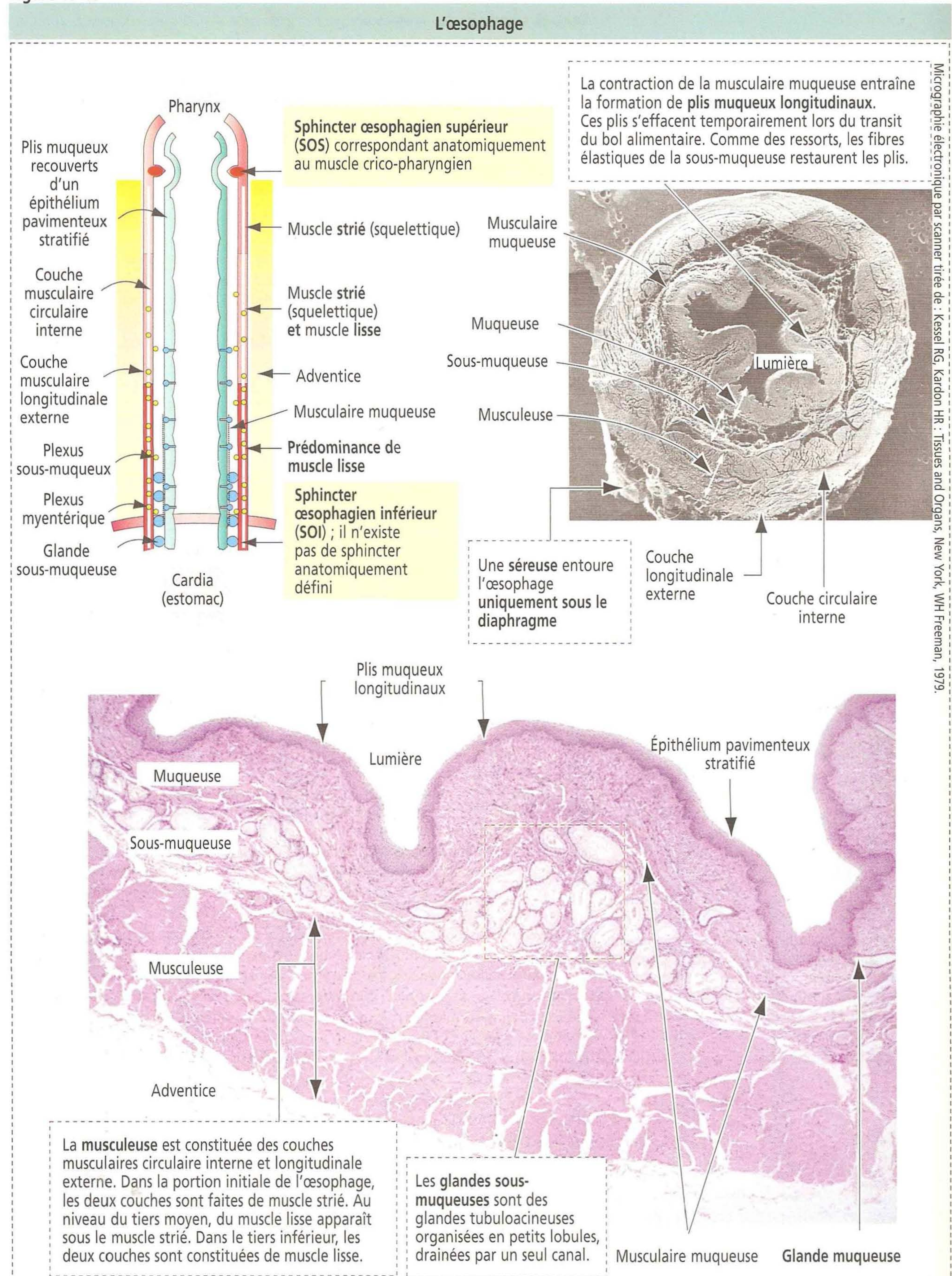
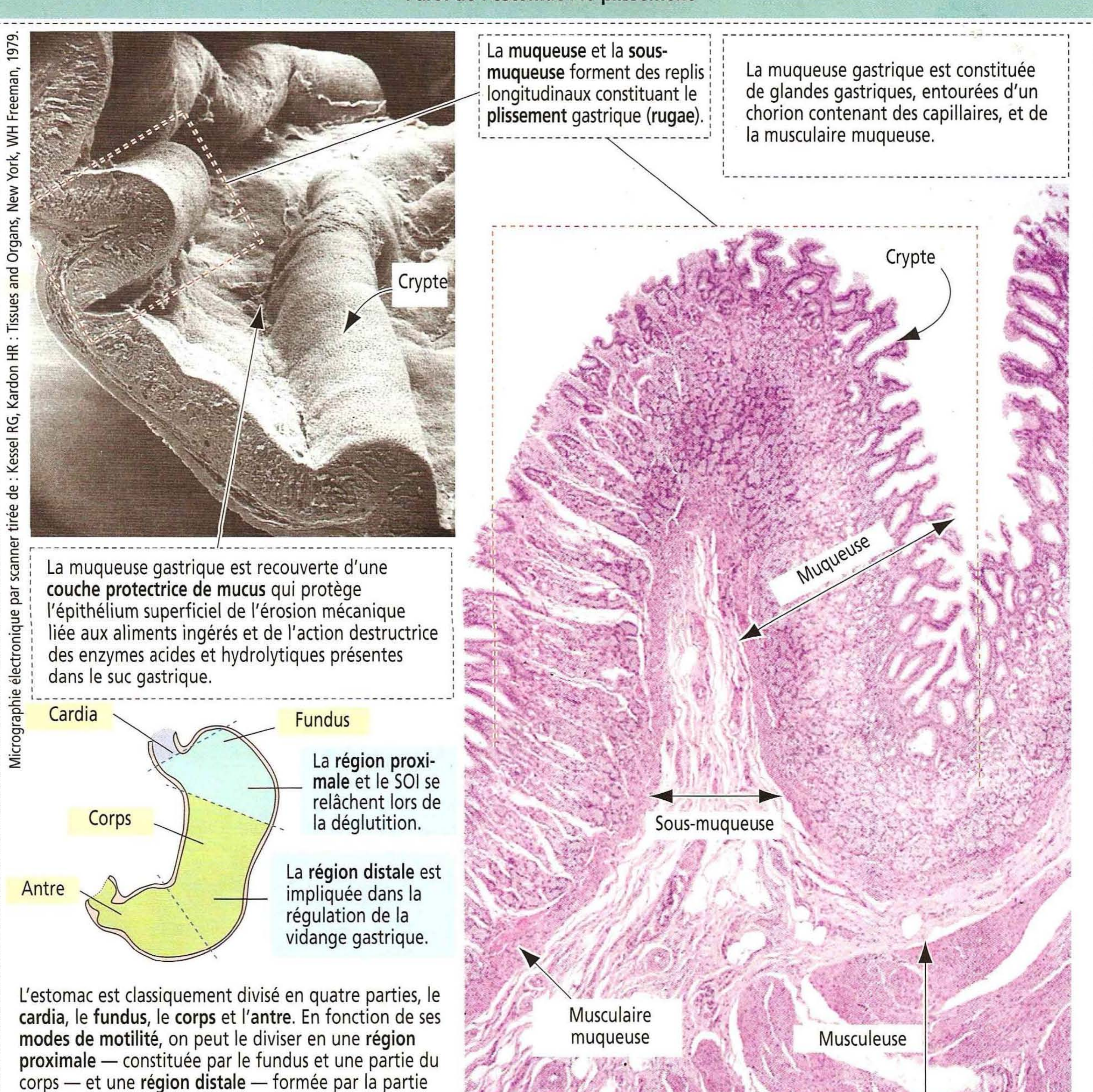

L'œsophage
Pharynx
Plis muqueux recouverts d'un épithélium pavimenteux stratifié
Couche musculaire circulaire interne
Couche musculaire longitudinale externe
Plexus sous-muqueux
Plexus myentérique
Glande sous-muqueuse
Cardia (estomac)
Sphincter œsophagien supérieur (SOS) correspondant anatomiquement au muscle crico-pharyngien
Muscle strié (squelettique)
Muscle strié (squelettique) et muscle lisse
Adventice
Musculaire muqueuse
Prédominance de muscle lisse
Sphincter œsophagien inférieur (SOI) ; il n'existe pas de sphincter anatomiquement défini
La contraction de la musculaire muqueuse entraîne la formation de plis muqueux longitudinaux. Ces plis s'effacent temporairement lors du transit du bol alimentaire. Comme des ressorts, les fibres élastiques de la sous-muqueuse restaurent les plis.
Musculaire muqueuse
Muqueuse
Sous-muqueuse
Musculeuse
Lumière
Une séreuse entoure l'œsophage uniquement sous le diaphragme
Couche longitudinale externe
Couche circulaire interne
Micrographie électronique par scanner tirée de : Kessel RG, Kardon HR : Tissues and Organs, New York, WH Freeman, 1979.
Plis muqueux longitudinaux
Lumière
Épithélium pavimenteux stratifié
Muqueuse
Sous-muqueuse
Musculeuse
Adventice
La musculeuse est constituée des couches musculaires circulaire interne et longitudinale externe. Dans la portion initiale de l'œsophage, les deux couches sont faites de muscle strié. Au niveau du tiers moyen, du muscle lisse apparaît sous le muscle strié. Dans le tiers inférieur, les deux couches sont constituées de muscle lisse.
Les glandes sous-muqueuses sont des glandes tubuloacineuses organisées en petits lobules, drainées par un seul canal.
Musculaire muqueuse
Glande muqueuse

Figure 15-11

Paroi de l'estomac : le plissement



Les **glandes muqueuses tubulaires**, uniquement localisées dans le chorion, ressemblent aux glandes cardiales de l'estomac et sont appelées glandes œsophagiennes cardiales (Figure 15-10). Leurs canaux excréteurs rejoignent un canal plus large qui s'ouvre à la base d'une papille.

Les **glandes sous-muqueuses tubulo-acineuses**, situées dans la sous-muqueuse juste en dessous de la musculaire muqueuse, s'organisent en petits lobules drainés par un canal unique. Les acini sont bordés par deux types de cellules sécrétoires : des cellules **muqueuses** et des cellules **séreuses**, ces dernières renfermant des granules contenant du lysozyme.

La composition des couches circulaire ou circonférencielle interne et longitudinale externe de la **musculeuse** subit des **variations segmentaires.** Dans le **tiers supérieur** de l'œsophage, les deux couches sont constituées de **muscle strié**. Au niveau du **tiers moyen**, on observe des fibres **musculaires lisses dans la profondeur du muscle strié.** Dans le **tiers inférieur**, les deux couches de la musculeuse contiennent des **cellules musculaires lisses.**

Application clinique : mécanisme de la déglutition et dysphagie

L'œsophage possède **deux sphincters** : (1) le **sphincter œsophagien supérieur** (SOS), anatomiquement défini, ou **sphincter cricopharyngien** ; (2) le **sphincter œsophagien inférieur** (SOI), fonctionnellement défini, ou **sphincter œsogastrique**. Le **SOS participe à la phase initiale de la déglutition**. Le **SOI empêche le reflux du contenu gastrique dans l'œsophage.**

Du fait que l'épithélium pavimenteux stratifié revêtant l'œsophage peut être remplacé à son extrémité inférieure par un épithélium cylindrique peu résistant, un reflux des sécrétions gastriques acides provoque une inflammation chronique (**œsophagite de reflux**) ou une ulcération et une difficulté à déglutir (**dysphagie**). La persistance de cette situation aboutit à une fibrose et à un éventuel rétrécissement de la lumière du bas œsophage.

Lorsque l'orifice diaphragmatique permettant le passage de l'œsophage reste béant au cours du développement, une **hernie hiatale** permet à une portion de l'estomac de remonter dans la cavité thoracique. Dans les **hernies hiatales par glissement**, l'estomac passe à travers l'orifice diaphragmatique normalement occupé par la partie inférieure de l'œsophage. Une œsophagite de reflux et une ulcération peptique dans la partie intrathoracique de l'estomac et le bas œsophage provoquent des difficultés pour déglutir et la sensation de masse dans la gorge. Cette situation, bien connue des médecins généralistes, affecte en particulier les femmes jeunes.

Les mouvements impliqués dans la déglutition sont coordonnés par des nerfs provenant des troncs sympathiques cervical et thoracique, formant des plexus dans la sous-muqueuse et entre les couches interne et externe de la musculeuse. Les maladies affectant ce système neuromusculaire peuvent se traduire par des spasmes musculaires, des difficultés à déglutir et des douleurs rétrosternales.

Figure 15-12

Région du cardia de l'estomac

Glandes cardiales

Les glandes cardiales sont des **glandes tubuleuses simples**, pelotonnées à leur extrémité inférieure.

La nature pelotonnée des glandes cardiales se traduit par des aspects transversaux et obliques sur les coupes histologiques.

Les glandes cardiales sont bordées de **cellules mucosécrétantes** et ont une structure analogue aux glandes œsophagiennes cardiales de la sous-muqueuse de l'œsophage.

Figure 15-13

Région du fundus et du corps de l'estomac : la glande gastrique

Les glandes gastriques prédominent dans le fundus et le corps de l'estomac.

Deux longues et étroites glandes tubulaires ou davantage — dont la base atteint la musculaire muqueuse — s'ouvrent dans une crypte commune par l'intermédiaire d'un étroit collet.

Un épithélium cylindrique simple – constitué de **cellules muqueuses superficielles** — revêt la surface de l'estomac et des cryptes. Les cellules muqueuses superficielles diffèrent des cellules caliciformes : leur noyau est ovalaire et le mucus est stocké dans de multiples petites gouttelettes (le noyau des cellules caliciformes est aplati et siège dans la partie basale de la cellule).

Les **cellules muqueuses du collet** sont situées dans la partie étroite de la glande, près de la crypte gastrique. Cette partie étroite est appelée isthme de la glande gastrique.

Les **cellules pariétales** sont nombreuses dans la partie supérieure du corps de la glande gastrique. Des amas de cellules muqueuses du collet et de cellules principales séparent les cellules pariétales.

Les cellules principales prédominent dans la partie inférieure de la glande gastrique. Leur domaine basal est basophile et leur domaine apical contient des granules sécrétoires (pepsinogène).

L'estomac

L'estomac s'étend de l'œsophage au duodénum. Au niveau de la **jonction œsogastrique**, l'épithélium pavimenteux stratifié se transforme en un épithélium cylindrique simple. La musculaire muqueuse de l'œsophage est en continuité avec celle de l'estomac. Toutefois, la sous-muqueuse n'a pas de ligne de démarcation nette et les glandes de la portion cardiale de l'estomac peuvent s'étendre sous l'épithélium pavimenteux stratifié, au contact des glandes œsophagiennes cardiales.

L'estomac a pour rôle d'homogénéiser et de transformer chimiquement les aliments semi-solides déglutis. Les contractions de la paroi musculaire de l'estomac et les enzymes acides sécrétées par la muqueuse gastrique contribuent à cette fonction. Une

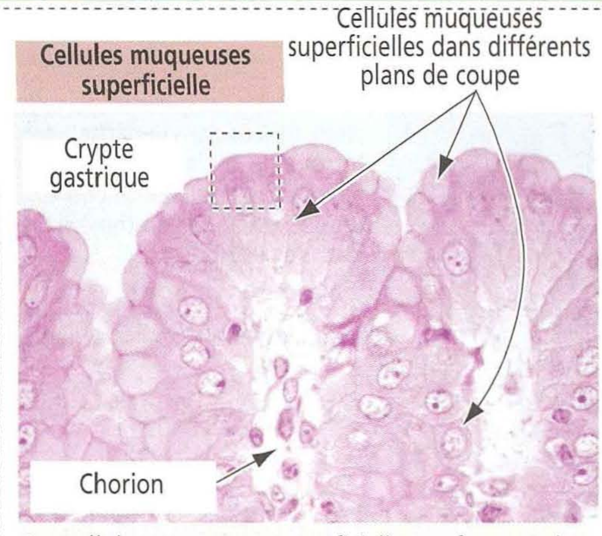
fois la nourriture transformée en un fluide épais (chyme), elle est peu à peu libérée dans le duodénum.

L'estomac comprend quatre régions : (1) le **cardia**, une zone de 2 à 3 cm de large entourant l'orifice œsophagien, (2) le **fundus**, s'étendant à gauche de l'orifice œsophagien, (3) le **corps**, une région centrale étendue et (4) l'**antre pylorique** (Gr. *pyloros*, portier) se terminant au niveau de l'orifice gastroduodénal. Si l'on se fonde sur les caractéristiques de **motilité** de l'estomac, on peut distinguer une région **proximale**, comprenant le fundus et la partie supérieure du corps, qui se relâche au cours de la déglutition, et une région **distale**, formée de la partie inférieure du corps et de l'antre, participant à la régulation de la vidange gastrique.

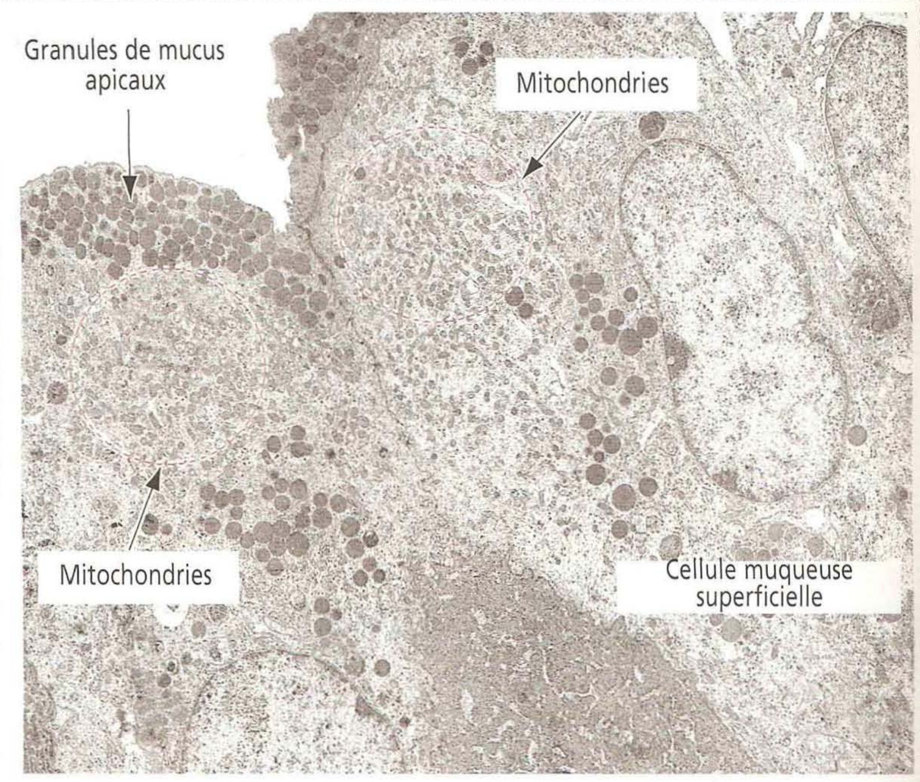
Figure 15-14

Glande gastrique : cellules superficielles et cellules du collet

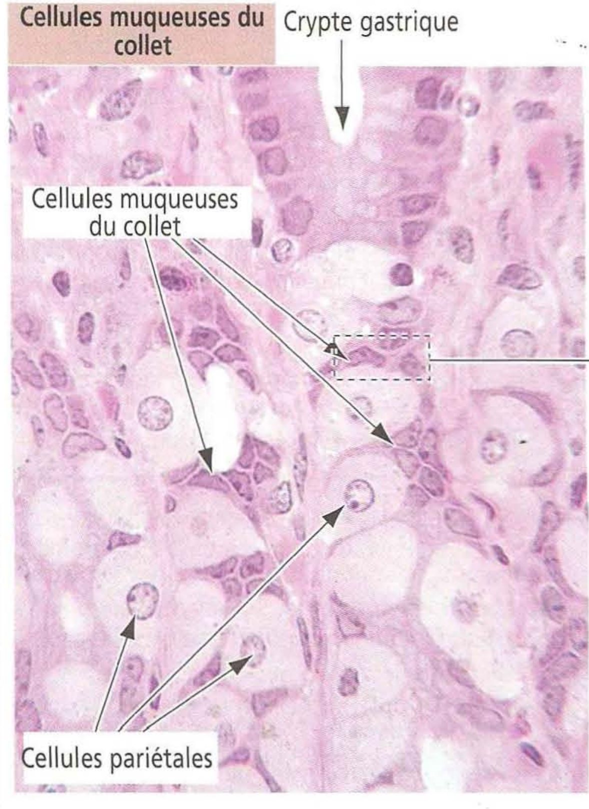
Cellules muqueuses superficielle

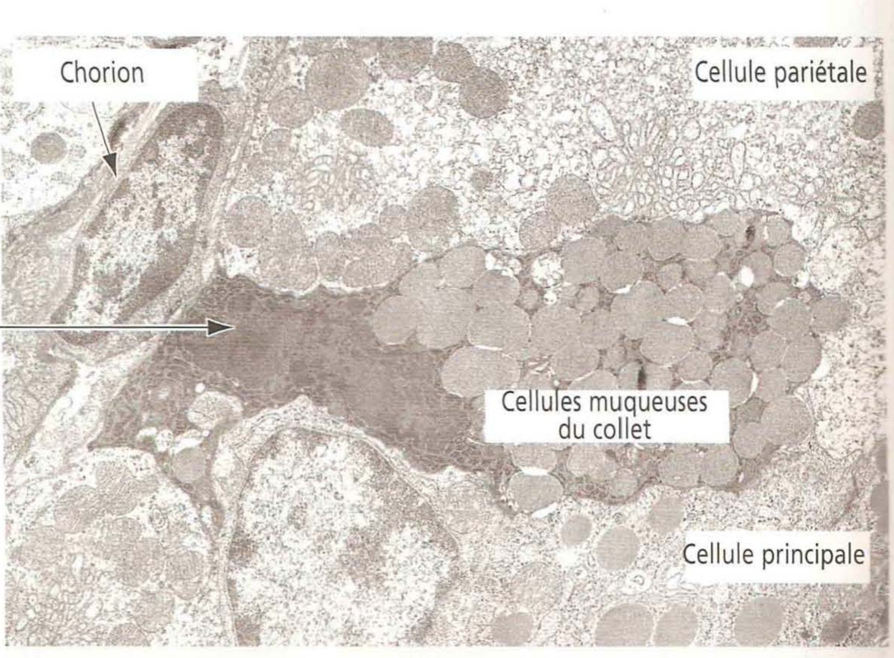


Les cellules muqueuses superficielles renferment des **granulations apicales** contenant des glycoprotéines (mucines). À la surface de la muqueuse gastrique, les mucines se combinent avec de l'eau pour former un **gel protecteur**. De plus, les nombreuses **mitochondries** — associées à l'**anhydrase carbonique** — contribuent à la formation d'ions bicarbonate pour augmenter le pH de ce gel protecteur.



Cellules muqueuses du collet

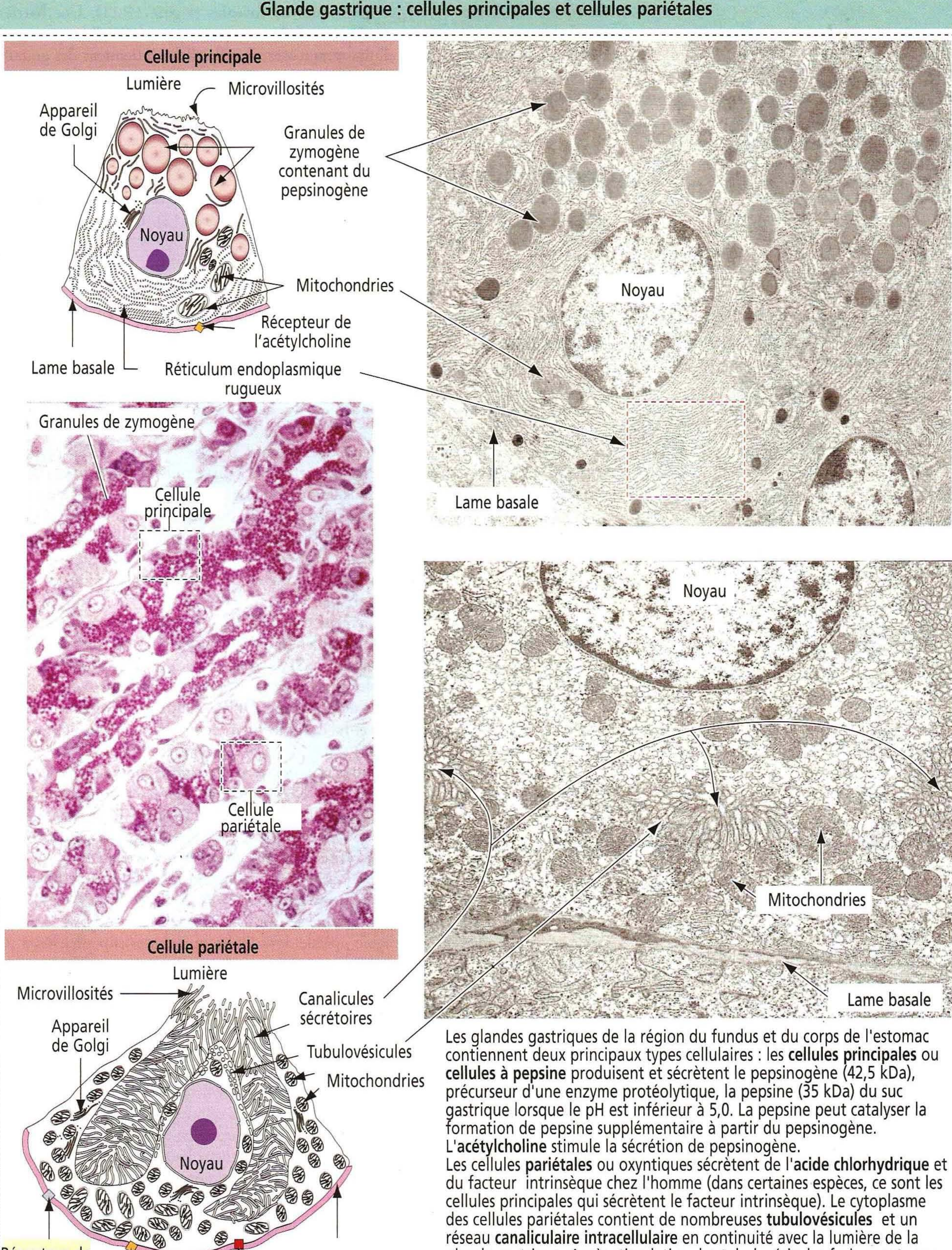




La stimulation du nerf vague et l'acétylcholine augmentent la sécrétion de mucus soluble par les cellules muqueuses du collet — situées au niveau où la glande s'ouvre dans la crypte. Comme les mucines produites par les cellules muqueuses superficielles, le mucus soluble se mélange au chyme gastrique pour lubrifier la surface des glandes et de la muqueuse.

Figure 15-15

Glande gastrique : cellules principales et cellules pariétales



Les glandes gastriques de la région du fundus et du corps de l'estomac contiennent deux principaux types cellulaires : les **cellules principales** ou **cellules à pepsine** produisent et sécrètent le pepsinogène (42,5 kDa), précurseur d'une enzyme protéolytique, la pepsine (35 kDa) du suc gastrique lorsque le pH est inférieur à 5,0. La pepsine peut catalyser la formation de pepsine supplémentaire à partir du pepsinogène. L'**acétylcholine** stimule la sécrétion de pepsinogène.
Les cellules **pariétales** ou oxyntiques sécrètent de l'**acide chlorhydrique** et du facteur intrinsèque chez l'homme (dans certaines espèces, ce sont les cellules principales qui sécrètent le facteur intrinsèque). Le cytoplasme des cellules pariétales contient de nombreuses **tubulovésicules** et un réseau **canaliculaire intracellulaire** en continuité avec la lumière de la glande gastrique. Après stimulation, les tubulovésicules fusionnent avec la membrane plasmique du canalicule intracellulaire. On trouve de l'***anhydrase carbonique*** *et de l'*H^+, K^+***-ATPase*** *dans les microvillosités se projetant dans la lumière du canalicule intracellulaire.*

La muqueuse de l'estomac vide forme des replis, constituant le **plissement gastrique** ou **rugae**, recouverts de **cryptes gastriques** ou **fovéoles** (Figure 15-11). Une **barrière muqueuse gastrique**, produite par les **cellules muqueuses superficielles**, protège la surface de la muqueuse. Les cellules muqueuses superficielles contiennent des granulations apicales *periodic acid-Schiff* (PAS)-positives et sont unies les unes aux autres par des jonctions serrées apicales.

Région du cardia

Les glandes de la région cardiale sont **tubuleuses**, avec une **extrémité pelotonnée** et un **orifice en continuité avec les cryptes gastriques** (Figure 15-12). Un épithélium mucosécrétant borde les glandes cardiales.

Région du fundus et du corps de l'estomac : la glande gastrique

Les glandes gastriques de la région du fundus et du corps de l'estomac sont les principales productrices du suc gastrique. Environ 15 millions de glandes gastriques s'ouvrent dans 3,5 millions de cryptes gastriques. De deux à sept glandes gastriques s'ouvrent dans une crypte unique ou fovéole.

Une glande gastrique comprend trois régions (Figure 15-13) : (1) la **crypte** ou **fovéole**, bordée de cellules muqueuses superficielles ; (2) le **collet**, contenant des cellules muqueuses du collet, des cellules souches mitotiquement actives et des cellules pariétales et (3) le **corps** de la glande, correspondant à la plus grande partie de sa longueur. Les parties supérieure et inférieure du corps contiennent des proportions différentes de cellules bordant la glande gastrique.

Les cellules muqueuses superficielles recouvrent la surface de la muqueuse et des cryptes gastriques (voir Figures 15-13 et 15-14).

Les glandes gastriques à proprement parler hébergent cinq principaux types cellulaires : (1) des **cellules muqueuses du collet** (voir Figure 15-13), (2) des **cellules principales** (encore appelées **cellules à pepsine**), (3) des **cellules pariétales** (également appelées **cellules oxyntiques**), (4) des **cellules souches** et (5) des **cellules entéro-endocrines**.

La portion supérieure du corps de la glande gastrique contient d'abondantes cellules pariétales. Les cellules principales et les cellules entéro-endocrines prédominent dans sa partie inférieure (voir Figure 15-13).

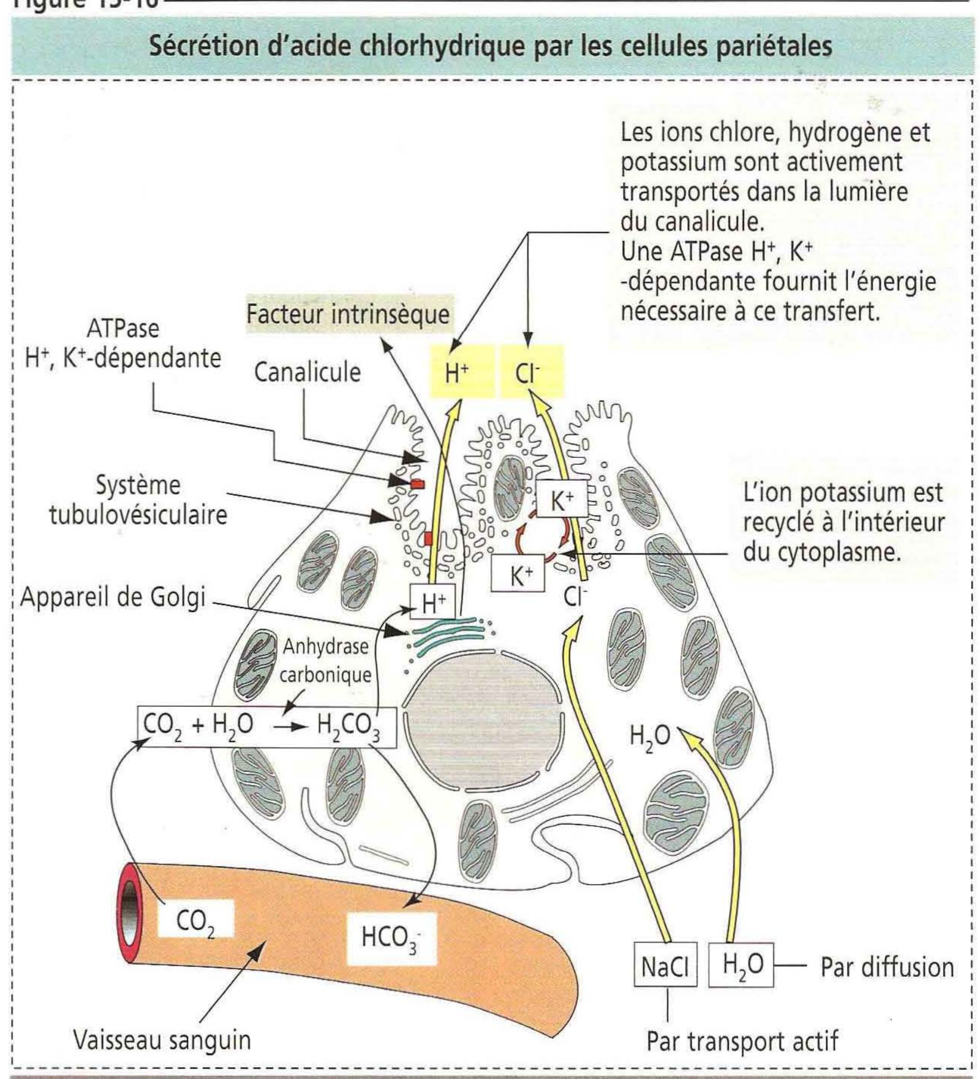
La muqueuse gastrique du fundus et du corps de l'estomac comprend deux classes de cellules produisant du mucus (Figure 15-14) : (1) les **cellules muqueuses superficielles** tapissant les cryptes et (2) les **cellules muqueuses du collet** situées au niveau où la glande s'ouvre dans la crypte. Ces deux types de cellules produisent des mucines, glycoprotéines de haut poids moléculaire. Une couche de mucus, contenant 95 % d'eau et 5 % de mucines, forme un gel insoluble qui adhère à la surface de la muqueuse gastrique, formant une barrière muqueuse gastrique protectrice de 100 µm d'épaisseur. Ce revêtement muqueux protecteur capte les **ions bicarbonate** et neutralise le microenvironnement adjacent à la région apicale des cellules muqueuses superficielles à pH alcalin (environ 7,0).

Na^+, K^+ et Cl^- sont des constituants supplémentaires de la barrière muqueuse protectrice. Les patients souffrant de vomissements chroniques ou subissant une aspiration continue du liquide gastrique doivent recevoir un apport intraveineux de NaCl, de dextrose et de K^+ pour éviter une acidose métabolique hypokaliémique.

Les **cellules principales** (Figure 15-15) prédominent dans le tiers inférieur du corps de la glande gastrique. **On n'observe pas de cellules principales au niveau des glandes cardiales et elles sont rares dans l'antre pylorique**. Les cellules principales ont une structure analogue aux cellules à zymogène du pancréas exocrine : la région basale de leur cytoplasme contient un réticulum endoplasmique rugueux bien développé. Les granules sécrétoires contenant du pepsinogène (**granules de zymogène**) sont observés au pôle apical de la cellule. Le **pepsinogène**, une proenzyme stockée dans les granules de zymogène, est libéré dans la lumière de la glande et transformé, dans l'environnement acide de l'estomac, en pepsine, une enzyme protéolytique capable de digérer la plupart des protéines. L'exocytose du pepsinogène est rapide et stimulée par l'alimentation (après une période de jeûne).

Figure 15-16

Sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales



Les cellules pariétales prédominent au niveau du collet et de la partie supérieure de la glande gastrique, et sont unies aux cellules principales par des complexes jonctionnels. Les cellules pariétales produisent l'**acide chlorhydrique** du liquide gastrique et le **facteur intrinsèque**, une glycoprotéine qui se fixe sur la vitamine B_{12} pour faciliter son absorption dans la partie supérieure de l'intestin grêle.

Les cellules pariétales ont trois composants particuliers (voir Figure 15-15) : (1) d'**abondantes mitochondries**, occupant environ 40 % du volume cellulaire et fournissant l'adénosine triphosphate (**ATP**) nécessaire à la pompe à **protons** de la lumière du canalicule intracellulaire. (2) Un **réseau canaliculaire intracellulaire**, formé par une invagination de la surface cellulaire apicale en continuité avec la lumière de la glande gastrique, bordée de nombreuses **microvillosités**. (3) Un **système tubulovésiculaire riche en ATPase H^+,K^+-dépendante**, réparti le long du canalicule sécrétoire de la cellule pariétale à l'état quiescent.

Après stimulation, le système tubulovésiculaire fusionne avec la membrane du canalicule sécrétoire dont les nombreuses microvillosités se projettent dans l'espace canaliculaire. La fusion membranaire augmente la quantité d'ATPase H^+,K^+ et agrandit le canalicule intracellulaire. L'ATPase H^+,K^+ représente environ 80 % du contenu protéique de la membrane plasmique des microvillosités.

Anémie pernicieuse

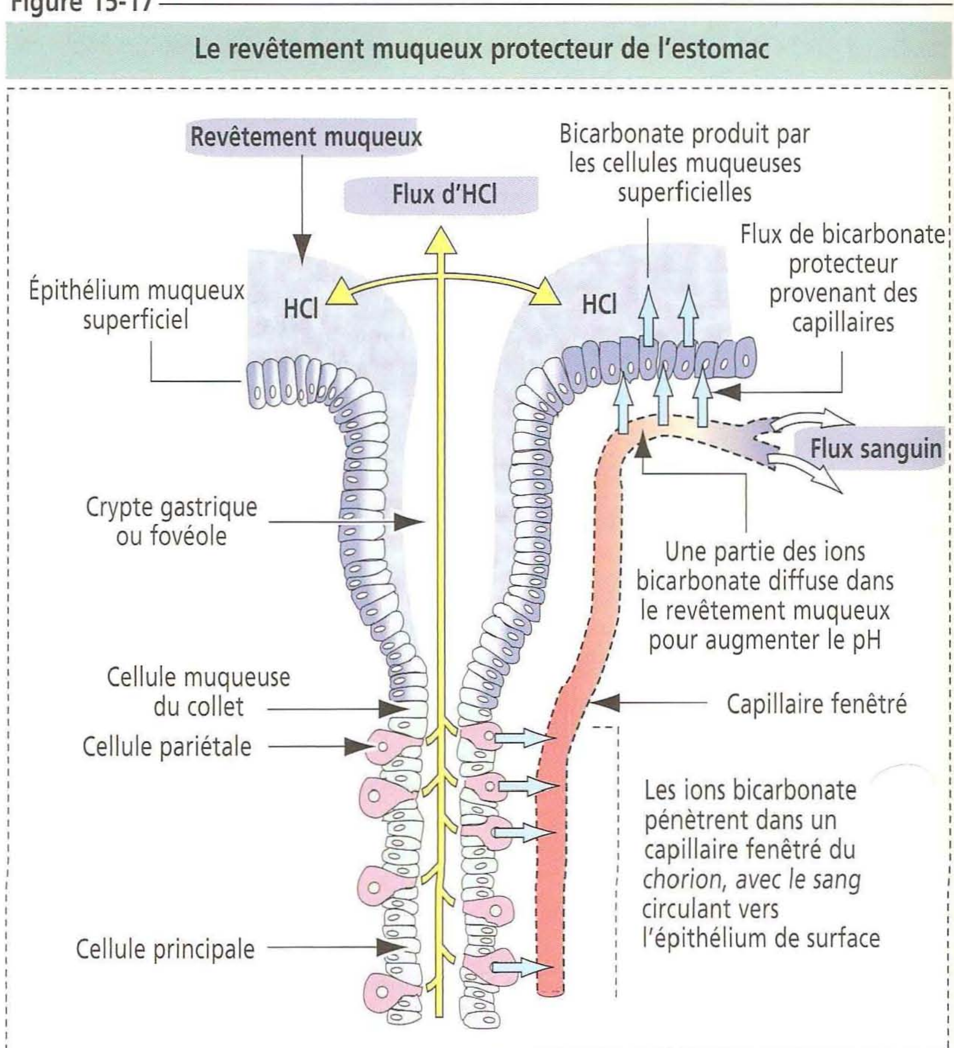
Dans les **gastrites auto-immunes**, des anticorps produits contre l'**H^+,K^+-ATPase** provoquent une diminution de l'acide chlorhydrique du suc gastrique **(achlorhydrie)** et une absence de synthèse de facteur intrinsèque. Le déficit en vitamine B_{12} qui en résulte empêche la formation des globules rouges dans la moelle osseuse, aboutissant à un syndrome appelé **anémie pernicieuse**.

Sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales

Les cellules pariétales produisent une sécrétion acide (de pH 0,9 à 2,0) riche en acide chlorhydrique, dont la concentration en ions H^+ est un million de fois supérieure à celle du sang (Figure 15-16). La libération d'ions H^+ et Cl^- par les cellules pariétales implique

Figure 15-17

Le revêtement muqueux protecteur de l'estomac



la fusion membranaire du système tubulovésiculaire avec le système canaliculaire intracellulaire.

L'**acétylcholine**, médiateur parasympathique, et la **gastrine**, un peptide, produites par les cellules entéro-endocrines de l'antre pylorique, induisent les cellules pariétales à sécréter du HCl (voir Figure 15-19). L'acétylcholine stimule également la libération de gastrine. L'**histamine** potentialise les effets de l'acétylcholine et de la gastrine sur la sécrétion cellulaire pariétale après s'être fixée sur le **récepteur à l'histamine H_2**. L'histamine est produite par les **cellules de type entérochromaffine** (*enterochromaffin-like cells*, ECL) dans le chorion entourant les glandes gastriques. La **cimétidine** est un antagoniste du récepteur H_2 inhibant la sécrétion acide histamine-dépendante.

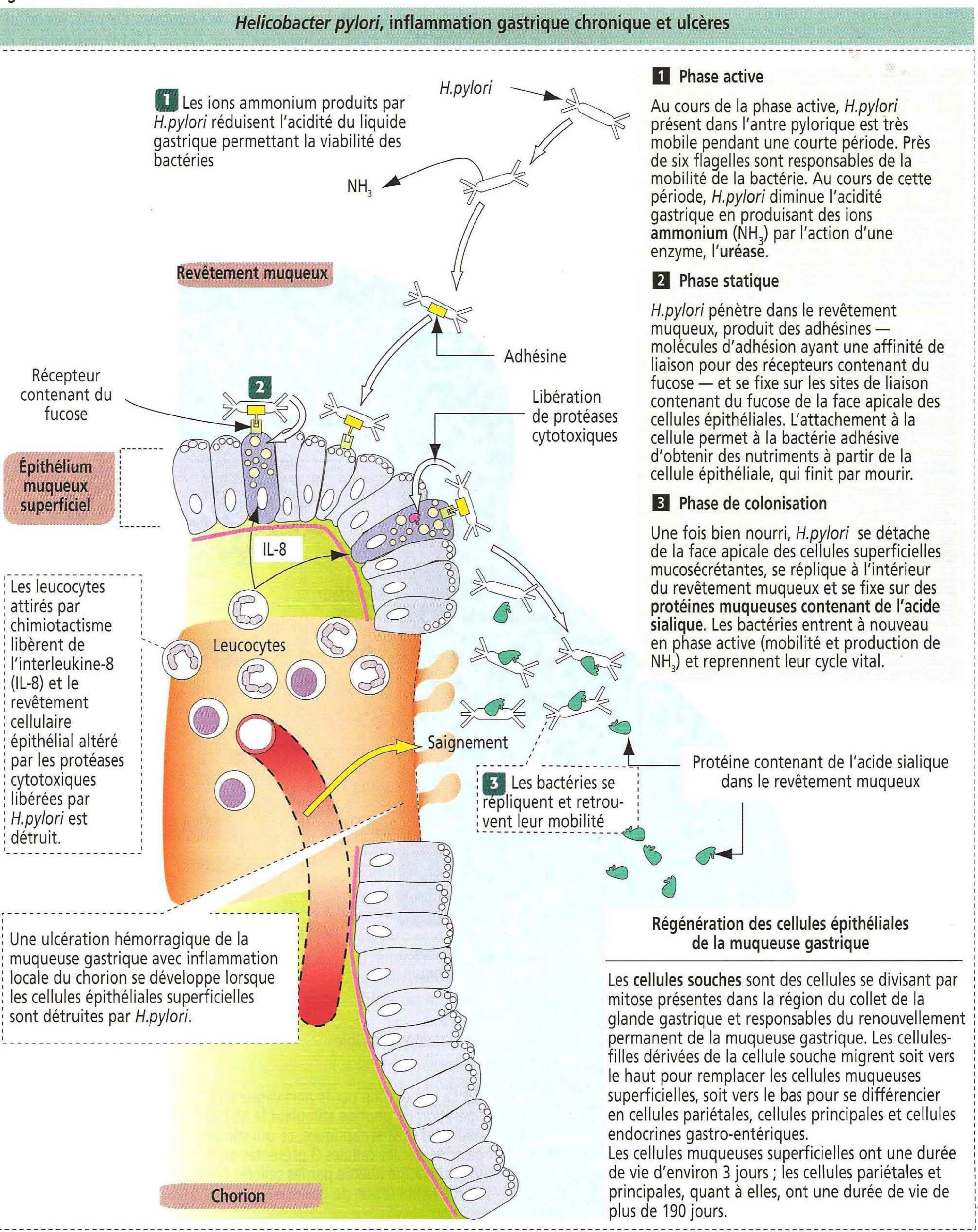
L'ATPase H^+,K^+-dépendante facilite l'échange d'H^+ et de K^+. Cl^- et Na^+ (provenant de la dissociation du NaCl) sont activement transportés dans la lumière du canalicule intracellulaire, ce qui aboutit à la production d'HCl. K^+ et Na^+ sont recyclés à l'intérieur de la cellule par des pompes distinctes dès qu'H^+ a pris leur place. L'**oméprazole**, qui possède une affinité de liaison pour l'ATPase H^+,K^+-dépendante, inactive la sécrétion acide et représente un agent efficace dans le traitement de l'ulcère gastroduodénal.

L'**eau** pénètre dans la cellule par osmose — du fait de la sécrétion d'ions dans le canalicule — et se dissocie en H^+ et en ions hydroxyle (HO^-). Le **dioxyde de carbone**, ayant pénétré dans la cellule à partir du sang ou formé au cours du métabolisme de la cellule, se combine avec l'HO^- pour former de l'**acide carbonique** sous l'influence de l'**anhydrase carbonique**. L'acide carbonique se dissocie en **ions bicarbonate** (HCO_3^-) et en **ions hydrogène**. HCO_3^- diffuse en dehors de la cellule dans le sang et contribue à l'augmentation du pH plasmatique au cours de la digestion.

Application clinique : barrière muqueuse gastrique et infection à *Helicobacter pylori*

Il faut considérer le liquide gastrique comme une combinaison de deux sécrétions séparées : (1) un **composant protecteur représenté par un gel muqueux alcalin**, produit par les cellules muqueuses superficielles et du collet, et (2) l'HCl et la pepsine, **deux sécrétions des cellules principales et pariétales potentiellement agressives**. Le composant

Figure 15-18



1 Phase active

Au cours de la phase active, *H.pylori* présent dans l'antre pylorique est très mobile pendant une courte période. Près de six flagelles sont responsables de la mobilité de la bactérie. Au cours de cette période, *H.pylori* diminue l'acidité gastrique en produisant des ions **ammonium** (NH_3) par l'action d'une enzyme, l'**uréase**.

2 Phase statique

H.pylori pénètre dans le revêtement muqueux, produit des adhésines — molécules d'adhésion ayant une affinité de liaison pour des récepteurs contenant du fucose — et se fixe sur les sites de liaison contenant du fucose de la face apicale des cellules épithéliales. L'attachement à la cellule permet à la bactérie adhésive d'obtenir des nutriments à partir de la cellule épithéliale, qui finit par mourir.

3 Phase de colonisation

Une fois bien nourri, *H.pylori* se détache de la face apicale des cellules superficielles mucosécrétantes, se réplique à l'intérieur du revêtement muqueux et se fixe sur des **protéines muqueuses contenant de l'acide sialique**. Les bactéries entrent à nouveau en phase active (mobilité et production de NH_3) et reprennent leur cycle vital.

Régénération des cellules épithéliales de la muqueuse gastrique

Les **cellules souches** sont des cellules se divisant par mitose présentes dans la région du collet de la glande gastrique et responsables du renouvellement permanent de la muqueuse gastrique. Les cellules-filles dérivées de la cellule souche migrent soit vers le haut pour remplacer les cellules muqueuses superficielles, soit vers le bas pour se différencier en cellules pariétales, cellules principales et cellules endocrines gastro-entériques.
Les cellules muqueuses superficielles ont une durée de vie d'environ 3 jours ; les cellules pariétales et principales, quant à elles, ont une durée de vie de plus de 190 jours.

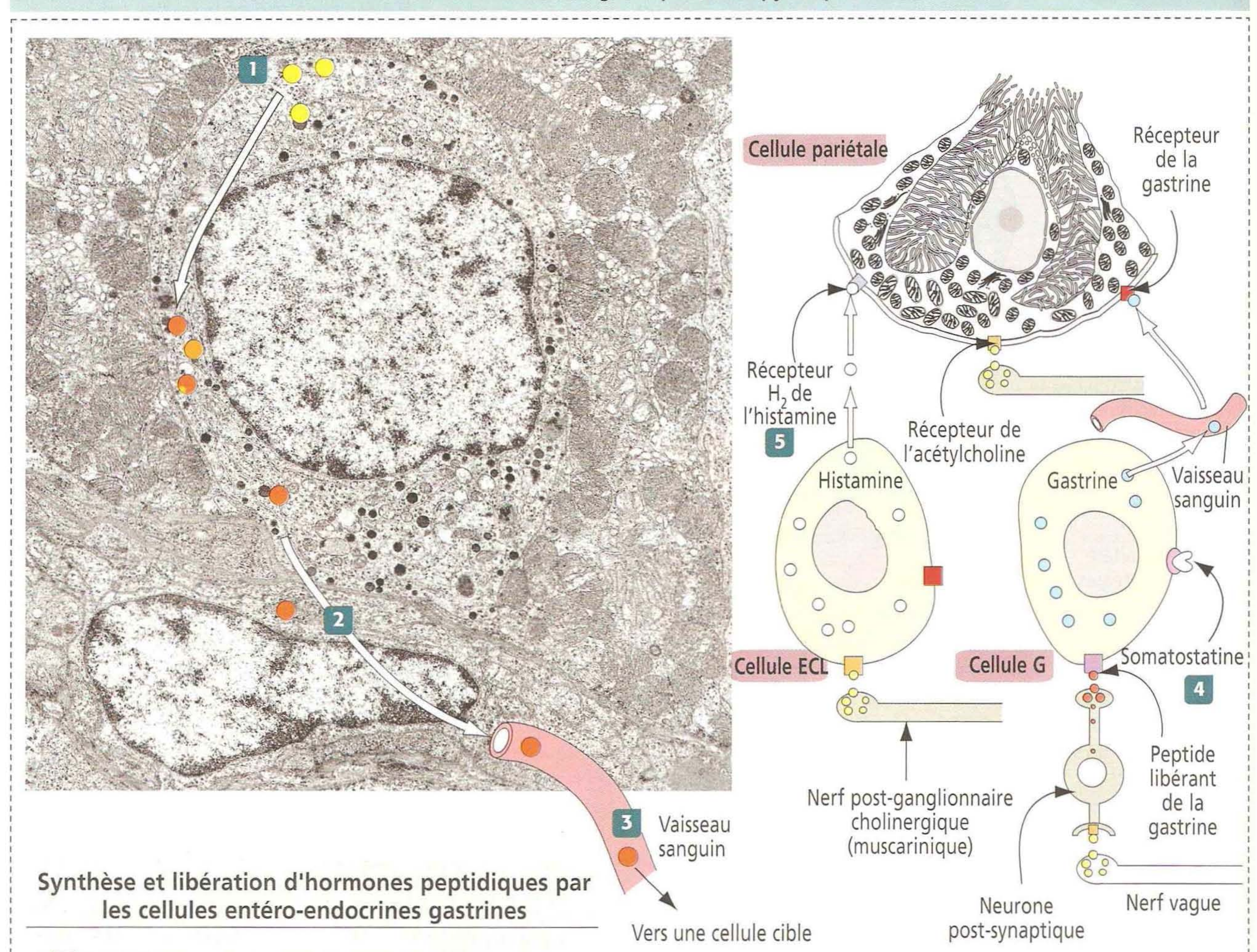
protecteur est **constitutif** ; il est présent en permanence. Le composant agressif est **facultatif** car les taux d'acide chlorhydrique et de pepsine augmentent par rapport à un niveau de base après l'ingestion de nourriture.

Le revêtement muqueux gastrique visqueux, fortement glycosylé — produit par les cellules muqueuses superficielles et les cellules muqueuses du collet — maintient un pH neutre au niveau de la surface des cellules épithéliales de l'estomac. De plus, les cellules muqueuses superficielles riches en mitochondries (voir Figure 15-14) produisent des ions HCO_3^- qui diffusent dans le gel muqueux superficiel. Rappelez-vous l'application clinique au cours des vomissements chroniques du Na^+, K^+ et Cl^- présents dans la barrière muqueuse protectrice et le liquide gastrique.

Les ions HCO_3^-, produits par les cellules pariétales, pénètrent dans les capillaires fenêtrés du chorion. Une partie d'entre eux diffusent dans le revêtement muqueux et neutralisent le pH bas du contenu en HCl de la lumière gastrique, à proximité des cellules muqueuses superficielles (Figure 15-17).

Figure 15-19

Cellule G endocrine gastrique (antre pylorique)



Synthèse et libération d'hormones peptidiques par les cellules entéro-endocrines gastrines

1 Des acides aminés liposolubles pénètrent dans une cellule entéro-endocrine gastrique et sont décarboxylés pour former des amines. Les amines sont des composants des hormones polypeptidiques qui peuvent stimuler ou inhiber la fonction d'une cellule cible.

2 Une hormone polypeptidique est libérée par la cellule entéro-endocrine gastrique dans le chorion environnant et gagne les capillaires sanguins.

3 Les peptides transportés par le sang se fixent sur des cellules cibles pour stimuler ou inhiber une fonction cellulaire.

4 La stimulation par le nerf vague de l'antre pylorique provoque la libération de **peptide stimulant la libération de gastrine** par les neurones post-synaptiques, ce qui stimule directement la libération de gastrine par les cellules G présentes au niveau de l'antre. La somatostatine libérée par les cellules D voisines (non représentées) inhibe la libération de gastrine.

5 L'histamine, libérée par les **cellules de type entérochromaffine** (ECL) dans le chorion en réponse à l'acétylcholine libérée par les fibres post-ganglionnaires, se fixe sur le **récepteur H_2** des cellules pariétales. L'histamine **potentialise** l'effet de l'acétylcholine et de la gastrine sur la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales.

Cependant, le revêtement muqueux recouvrant l'épithélium gastrique, en particulier au niveau de l'**antre pylorique**, est un lieu de résidence pour une bactérie flagellée, *Helicobacter pylori*, en dépit d'un environnement hostile.

H.pylori survit et se réplique dans la lumière gastrique. Sa présence a été associée à la survenue d'ulcères gastroduodénaux et d'adénocarcinomes de l'estomac.

La pathogénie d'*H.pylori* comprend trois phases (Figure 15-18) :

1. Une **phase active** dans laquelle les bactéries mobiles augmentent le pH gastrique en produisant des ions **ammonium** par l'intermédiaire d'une **uréase**.
2. Une **phase statique**, correspondant à la fixation des bactéries sur des **récepteurs contenant du fucose** présents à la surface des cellules muqueuses superficielles de la région pylorique. La fixation d'*H.pylori* se traduit par la production de **protéases cytotoxiques** assurant à la bactérie un apport nutritionnel à partir des cellules muqueuses superficielles et attirant également les leucocytes. La production d'ions ammonium et de protéases cytotoxiques est corrélée au développement d'ulcères de la muqueuse pylorique.
3. Au cours de la dernière **phase de colonisation**, *H.pylori* se détache des récepteurs contenant du fucose de l'épithélium muqueux de surface, augmente en nombre par réplication à l'intérieur du revêtement muqueux et se fixe sur des glycoprotéines contenant de l'acide sialique. En dépit du turn-over rapide des cellules gastriques mucosécrétantes, *H.pylori* évite d'être éliminé en même temps que les cellules épithéliales mortes en produisant une uréase et en faisant preuve d'une grande mobilité.

Environ 20 % de la population sont infectés par *H.pylori* à partir de l'âge de 20 ans. L'incidence de l'infection atteint 60 % à partir de 60 ans.

La plupart des sujets infectés sont cliniquement asymptomatiques. L'augmentation de la preuve de l'origine infectieuse de la maladie ulcéreuse et de la gastrite chronique conduit à traiter par les antibiotiques tout patient ulcéreux chez qui *H.pylori* a été mis en évidence.

Plus récemment, la recherche s'est concentrée sur les adhésines et les récepteurs contenant du fucose qui pourraient représenter des cibles thérapeutiques. L'objectif est d'empêcher la fixation de la bactérie pathogène en utilisant des antibiotiques n'interférant pas avec la flore bactérienne endogène.

Cellules endocrines gastro-intestinales

Les fonctions du tube digestif sont régulées par des **hormones peptidiques**, produites par les cellules endocrines gastro-intestinales, et par des **médiateurs neuro-endocrines**, provenant des neurones.

Les hormones peptidiques sont synthétisées par les cellules endocrines gastro-intestinales dispersées dans la muqueuse, depuis l'estomac jusqu'au côlon. La population de cellules endocrines gastro-entériques est si importante que le tube digestif est considéré comme **l'organe endocrinien le plus développé de l'organisme**.

Les cellules endocrines gastro-intestinales appartiennent au **système APUD** (*amine precursor uptake and decarboxylation*), ainsi appelé en raison de leurs propriétés de capture et de décarboxylation des précurseurs des amines biogènes des acides aminés (Figure 15-19). Toutefois, ces cellules n'accumulant pas toutes de précurseurs d'amines, la désignation APUD a été remplacée par le terme SNED (**système neuro-endocrinien diffus** ou *diffuse neuroendocrine system*, DNES).

Les médiateurs neuro-endocrines sont libérés par les terminaisons nerveuses. L'**acétylcholine**, par exemple, est libérée par les terminaisons des nerfs cholinergiques post-ganglionnaires. Le **peptide stimulant la libération de gastrine** est sécrété par des neurones post-synaptiques activés par la stimulation du nerf vague (voir Figure 15-19).

Les hormones peptidiques produites par les cellules endocrines gastro-intestinales assurent les fonctions générales suivantes : (1) régulation du métabolisme de l'eau et des électrolytes et de la sécrétion enzymatique ; (2) régulation de la motilité et de la croissance de la muqueuse gastro-intestinales et (3) stimulation de la libération d'autres hormones peptidiques.

Nous parlerons ici des cinq principales hormones peptidiques neuro-endocrines gastro-intestinales : la **sécrétine**, la **gastrine**, la **cholécystokinine**, le **peptide inhibiteur gastrique** et la **motiline**.

1. La **sécrétine** est la première hormone à avoir été découverte (en 1902). La sécrétine est libérée par des cellules de la **muqueuse duodénale** lorsque le liquide gastrique contenant du HCl pénètre dans le duodénum. La sécrétine est libérée lorsque le pH duodénal est inférieur à 4,5 et réduit la sécrétion acide (effet anti-acide). La sécrétine stimule la **sécrétion pancréatique de fluide** et de **bicarbonate**. La sécrétine, avec la cholécystokinine, stimule la croissance du pancréas exocrine. De plus, **la sécrétine** (et l'acétylcholine) **stimule les cellules principales pour qu'elles sécrètent du pepsinogène**.

2. La **gastrine** est produite par les cellules G au niveau de l'antre pylorique. Deux formes de gastrine ont été décrites : la **gastrine G17** (*little gastrin*, contenant 17 acides aminés), et la **gastrine G34** (*big gastrin*, formée de 34 acides aminés). Les cellules G produisent d'abord de la gastrine G17. La muqueuse duodénale de l'homme contient des cellules G produisant principalement de la gastrine G34. Le médiateur neuroendocrine appelé **peptide stimulant la libération de gastrine** régule la libération de gastrine. La **somatostatine**, produite par les **cellules D**, inhibe la libération de gastrine lorsque la muqueuse de l'antre pylorique est acidifiée (voir Figure 15-19).

La principale fonction de la gastrine est de stimuler la production d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales. La gastrine peut également activer les récepteurs de la cholécystokinine pour stimuler la contraction de la vésicule biliaire. **La gastrine exerce un effet trophique sur la muqueuse** de l'intestin grêle et du gros intestin, et de la région fundique de l'estomac.

La gastrine stimule la croissance des **cellules de type entérochromaffine** de l'estomac. L'hypersécrétion continue de gastrine entraîne l'hyperplasie des cellules ECL. Les cellules ECL produisent de l'histamine par décarboxylation de l'histidine. L'histamine se fixe sur le **récepteur à l'histamine H_2** des **cellules pariétales** pour **potentialiser l'effet de la gastrine et de l'acétylcholine sur la sécrétion d'HCl** (voir Figure 15-19). Les médicaments bloquant les récepteurs à l'histamine H_2 (comme la cimétidine [Tagamet®] et la ranitidine [Azantac®]) sont des inhibiteurs efficaces de la sécrétion acide.

3. La **cholécystokinine** (CCK), produite par l'**intestin grêle** (duodénum et jéjunum), stimule la **contraction de la vésicule biliaire** déclenchée par la présence de graisse dans l'intestin grêle.

4. Le **peptide inhibiteur gastrique** (GIP), auparavant appelé **urogastrone**, est produit dans l'**intestin grêle** (duodénum et jéjunum) et inhibe la sécrétion gastrique

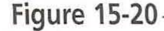
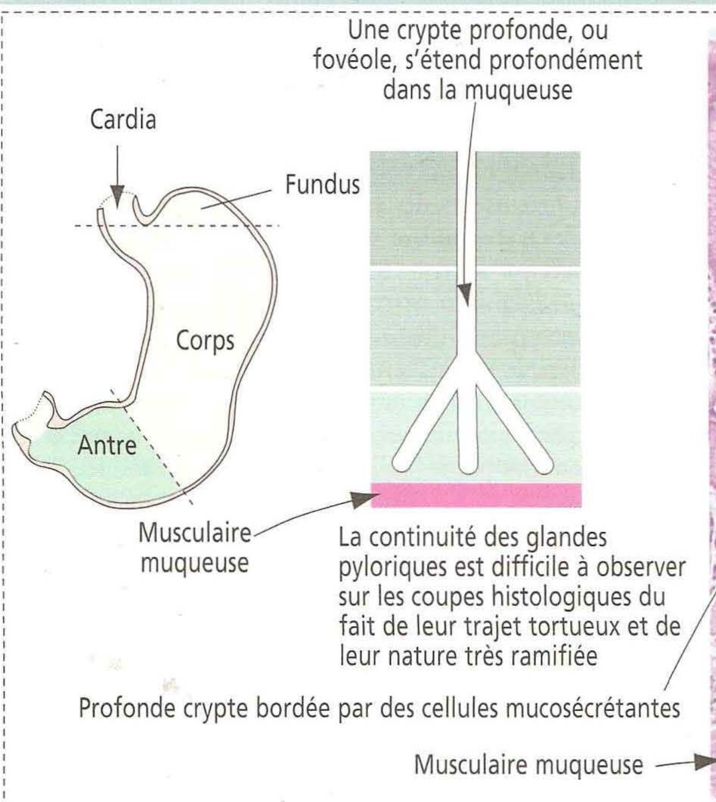


Figure 15-20

Région pylorique de l'estomac





Les glandes pyloriques sont de **type tubuleux simple** et sont **ramifiées à leur extrémité toute inférieure.**

Les **cryptes sont plus profondes** que celles des glandes cardiales et des glandes gastriques de la région du fundus et du corps de l'estomac.

Les glandes pyloriques sont bordées de **cellules mucosécrétantes.**

À leur extrémité distale, le contenu des cellules mucosécrétantes se déplace et refoule le noyau aplati vers le domaine basal de la cellule.

lorsque sa libération est stimulée par la présence de graisse ou de glucose. Le GIP stimule la libération d'insuline (**effet insulinotrope**) lorsque le taux sérique de glucose est élevé.

5. La **motiline** est libérée de manière cyclique (toutes les 90 minutes) au cours du jeûne par la partie supérieure de l'**intestin grêle** et stimule la motilité gastro-intestinale. Un **mécanisme de contrôle neural** régule la libération de motiline.

Application clinique : syndrome de Zollinger-Ellison

Les patients atteints de tumeurs sécrétant de la gastrine (**gastrinomes**, ou **syndrome de Zollinger-Ellison**) présentent une hyperplasie et une hypertrophie de la région fundique de leur estomac et une sécrétion acide importante indépendante de la prise de nourriture. Les complications des gastrinomes sont une **ulcération gastrique fulminante**, une **diarrhée** (liée à un effet inhibiteur de l'absorption d'eau et d'électrolytes par l'intestin provoqué par la gastrine), une **stéatorrhée** (due à l'inactivation de la lipase pancréatique du fait d'un pH bas) et une **hypokaliémie**.

Glandes pyloriques

Les glandes pyloriques diffèrent des glandes cardiales et gastriques par les éléments suivants : (1) leurs cryptes, ou fovéoles, sont plus profondes et s'étendent sur la moitié de l'épaisseur de la muqueuse. (2) Les glandes pyloriques ont une lumière plus large et sont très ramifiées (Figure 15-20).

Le type cellulaire épithélial prédominant de la glande pylorique est une cellule muqueuse qui ressemble aux cellules muqueuses du collet des glandes gastriques. La plus grande partie de la cellule contient de volumineux et pâles amas de mucus et des granules sécrétoires contenant du **lysozyme**, une enzyme bactériolytique. Occasionnellement, on peut trouver des cellules pariétales dans les glandes pyloriques. Les cellules entéro-endocrines, **cellules G sécrétant de la gastrine** en particulier, sont abondantes dans la région de l'antre pylorique. On peut observer des îlots lymphoïdes dans le chorion.

Muqueuse, sous-muqueuse et musculeuse de l'estomac

Nous complèterons ce chapitre par quelques détails structuraux et fonctionnels supplémentaires concernant la muqueuse, la sous-muqueuse et la musculeuse de l'estomac.

La **muqueuse** est constituée d'un tissu conjonctif lâche, appelé **chorion**, entourant les glandes cardiales, gastriques et pyloriques. Dans le chorion, les fibres réticulaires et de collagène prédominent alors que les fibres élastiques sont rares. Les composants cellulaires du chorion incluent des fibroblastes, des lymphocytes, des mastocytes, des éosinophiles et quelques plasmocytes. La musculaire muqueuse peut envoyer de fins cordons cellulaires musculaires dans la muqueuse pour faciliter la libération des sécrétions glandulaires.

La **sous-muqueuse** est constituée d'un tissu conjonctif dense irrégulier dans lequel les fibres de collagène et élastiques sont abondantes. Un grand nombre d'artérioles, de plexus veineux et de lymphatiques sont présents dans la sous-muqueuse. On y trouve également les corps cellulaires et les fibres nerveuses du **plexus sous-muqueux de Meissner**.

La **musculeuse** (ou **musculaire externe**) de l'estomac est constituée de trois couches mal définies de muscle lisse orientées dans des plans circulaire, oblique et longitudinal. Au niveau de la région distale de l'antre pylorique, la couche musculaire circulaire s'épaissit pour former le **sphincter pylorique** annulaire.

La contraction de la musculeuse est contrôlée par les plexus nerveux autonomes situés entre les couches musculaires (plexus myentérique d'Auerbach).

Nous avons vu précédemment (voir Figure 15-11) qu'en fonction de sa motilité, l'estomac pouvait être divisé en deux zones principales : la **portion proximale** (ou orale, Lat. *os* [pl. *ora*], bouche ; *ad*, vers ; vers la bouche), comprenant le fundus et une partie du corps de l'estomac, et la **portion distale** (ou caudale, Lat. *cauda*, queue ; *ad*, vers ; vers la queue), constituée de la partie distale du corps de l'estomac et de l'antre. Au cours de la déglutition, la région proximale de l'estomac et le SOI se relâchent pour s'adapter aux aliments ingérés. Le tonus de la musculeuse s'adapte au volume de l'organe, sans augmenter la pression intraluminale.

La contraction de la partie distale de l'estomac mélange et propulse le contenu gastrique vers la jonction gastroduodénale. La plus grande partie du contenu solide est

repoussée en arrière (**rétropulsion**) dans la partie principale du corps de l'estomac du fait de la fermeture de la partie distale de l'antre. Les liquides s'évacuent plus rapidement. La rétropulsion entraîne à la fois un mélange et une dissociation mécanique des particules solides. Lorsque le suc gastrique s'écoule dans le duodénum, des ondes péristaltiques progressant de la région proximale vers la région distale de l'estomac propulsent le contenu gastrique en aval, en coordination avec le relâchement du sphincter pylorique.

16. PARTIE INFÉRIEURE DU TUBE DIGESTIF

Intestin grêle

Les **principales fonctions** de l'intestin grêle sont (1) **de poursuivre dans le duodénum le processus de digestion initié dans l'estomac**, (2) **d'absorber les aliments digérés après avoir produit des enzymes dans la muqueuse intestinale et le pancréas**, en association avec la bile aux propriétés émulsifiantes produite par le foie, permettant l'absorption des composés protéiques, carbohydratés et lipidiques.

Ce chapitre décrit tout d'abord les **principaux aspects histologiques** distinctifs des trois segments principaux de l'intestin grêle. Les détails structuraux et fonctionnels des composants cellulaires de la muqueuse intestinale seront étudiés secondairement.

L'intestin grêle, long de 4 à 7 m, est divisé en trois segments successifs : (1) le **duodénum**, (2) le **jéjunum** et (3) l'**iléon.**

Le duodénum, qui mesure environ 25 cm de long, a un trajet principalement rétropéritonéal et entoure la tête du pancréas. À son extrémité distale, le duodénum est en continuité avec le jéjunum, un segment intestinal mobile suspendu par un mésentère. L'iléon fait suite au jéjunum.

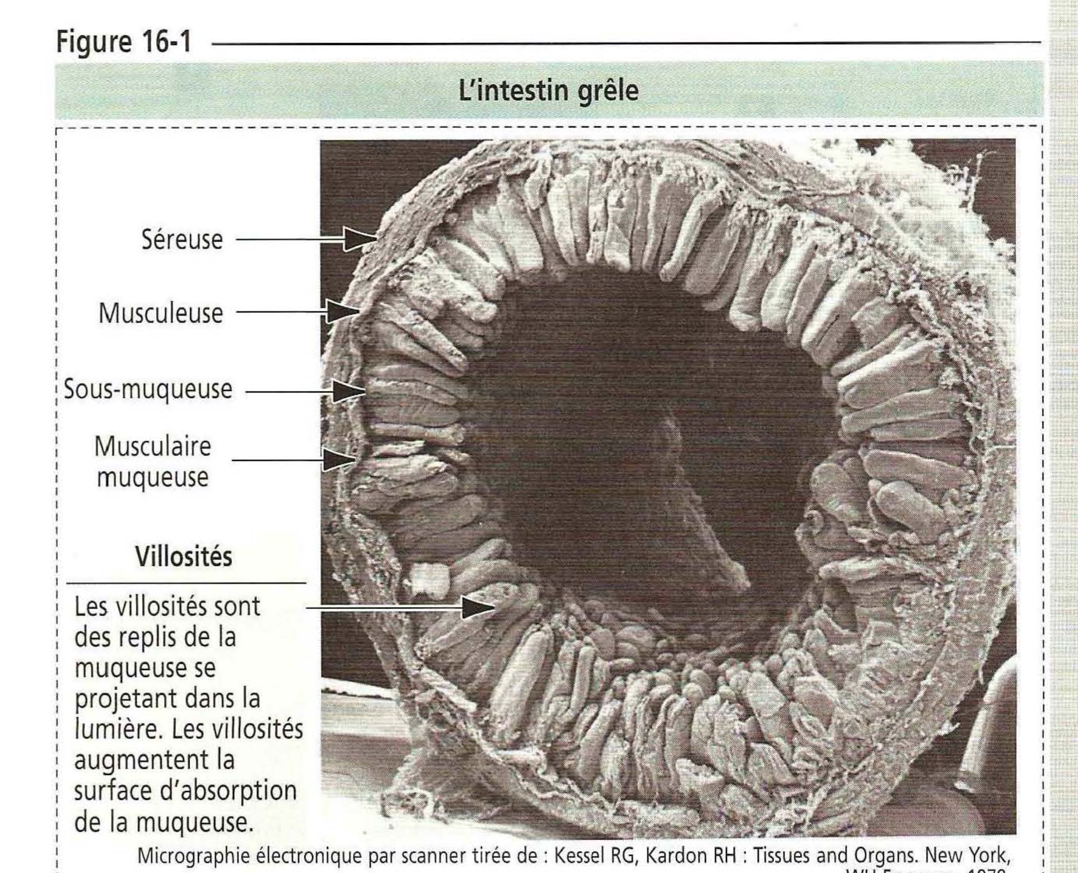
La paroi de l'intestin grêle comprend quatre couches (Figures 16-1, 16-2 et 16-3) : (1) la **muqueuse**, (2) la **sous-muqueuse**, (3) la **musculeuse** et (4) la **séreuse** ou **péritoine.** Comme nous le verrons, il existe des variations histologiques au niveau de la **muqueuse** et de la **sous-muqueuse** des trois principaux segments de l'intestin grêle. La **musculeuse** et la **séreuse** sont identiques.

La paroi intestinale

Une augmentation de la surface totale de la muqueuse reflète la fonction d'absorption de l'intestin grêle. Quatre degrés de plissement augmentent la surface d'absorption de la muqueuse (voir Figure 16-2) : (1) les **plis circulaires** (encore appelés **valvules conniventes** ou **de Kerkring**) ; (2) les **villosités intestinales** ; (3) les **glandes intestinales** et (4) les **microvillosités** de la face apicale des cellules intestinales de l'épithélium de revêtement (entérocytes).

Figure 16-1

L'intestin grêle



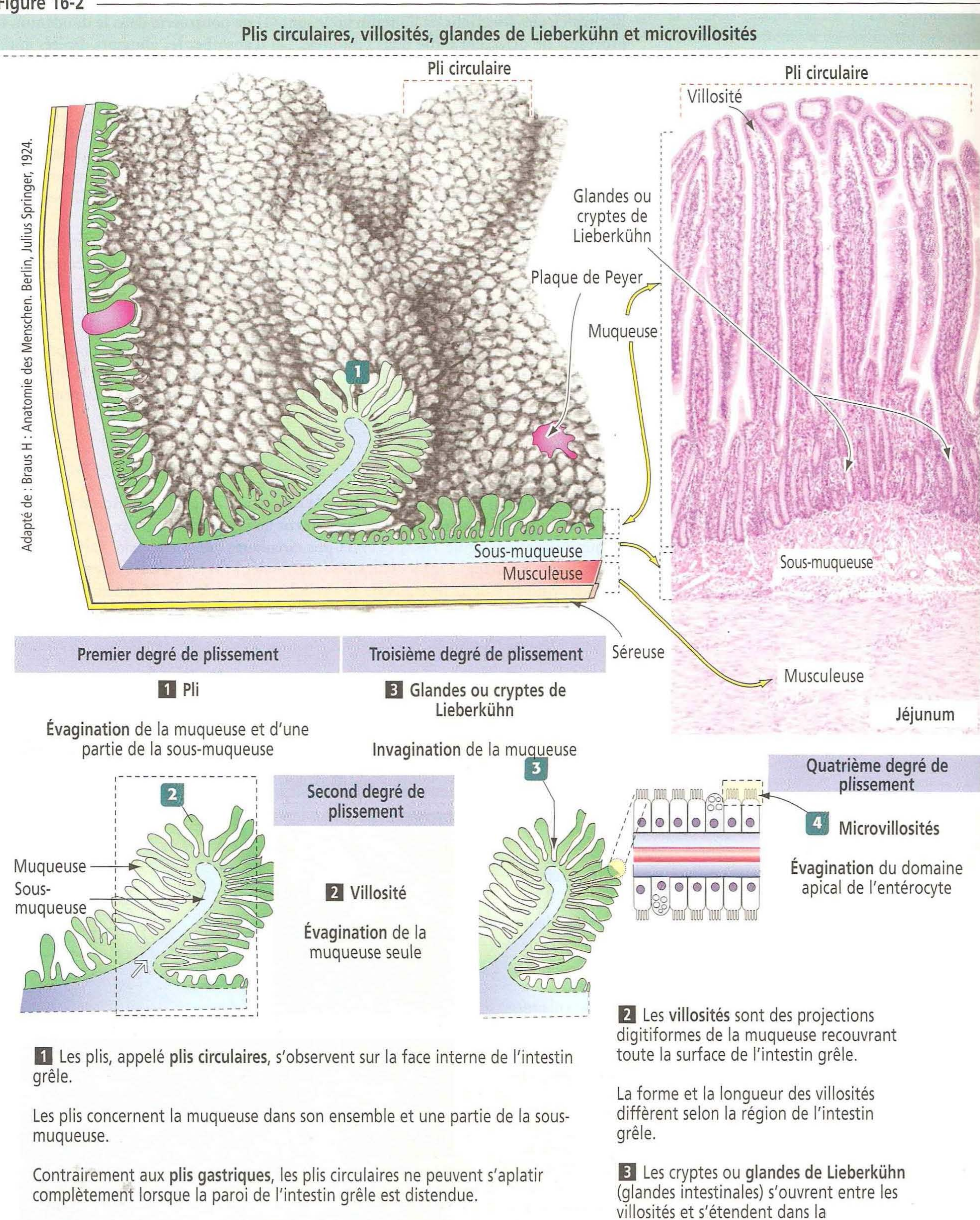
Micrographie électronique par scanner tirée de : Kessel RG, Kardon RH : Tissues and Organs. New York, WH Freeman, 1979.

Un **pli circulaire** est un repli permanent de la muqueuse et de la sous-muqueuse bordant la lumière intestinale.

Les plis apparaissent à environ 5 cm en aval de l'embouchure de l'estomac, deviennent proéminents au niveau de la jonction entre le duodénum et le jéjunum, et diminuent progressivement de taille jusqu'à disparaître dans la moitié distale de l'iléon.

Figure 16-2

Plis circulaires, villosités, glandes de Lieberkühn et microvillosités



1 Les plis, appelé **plis circulaires**, s'observent sur la face interne de l'intestin grêle.

Les plis concernent la muqueuse dans son ensemble et une partie de la sous-muqueuse.

Contrairement aux **plis gastriques**, les plis circulaires ne peuvent s'aplatir complètement lorsque la paroi de l'intestin grêle est distendue.

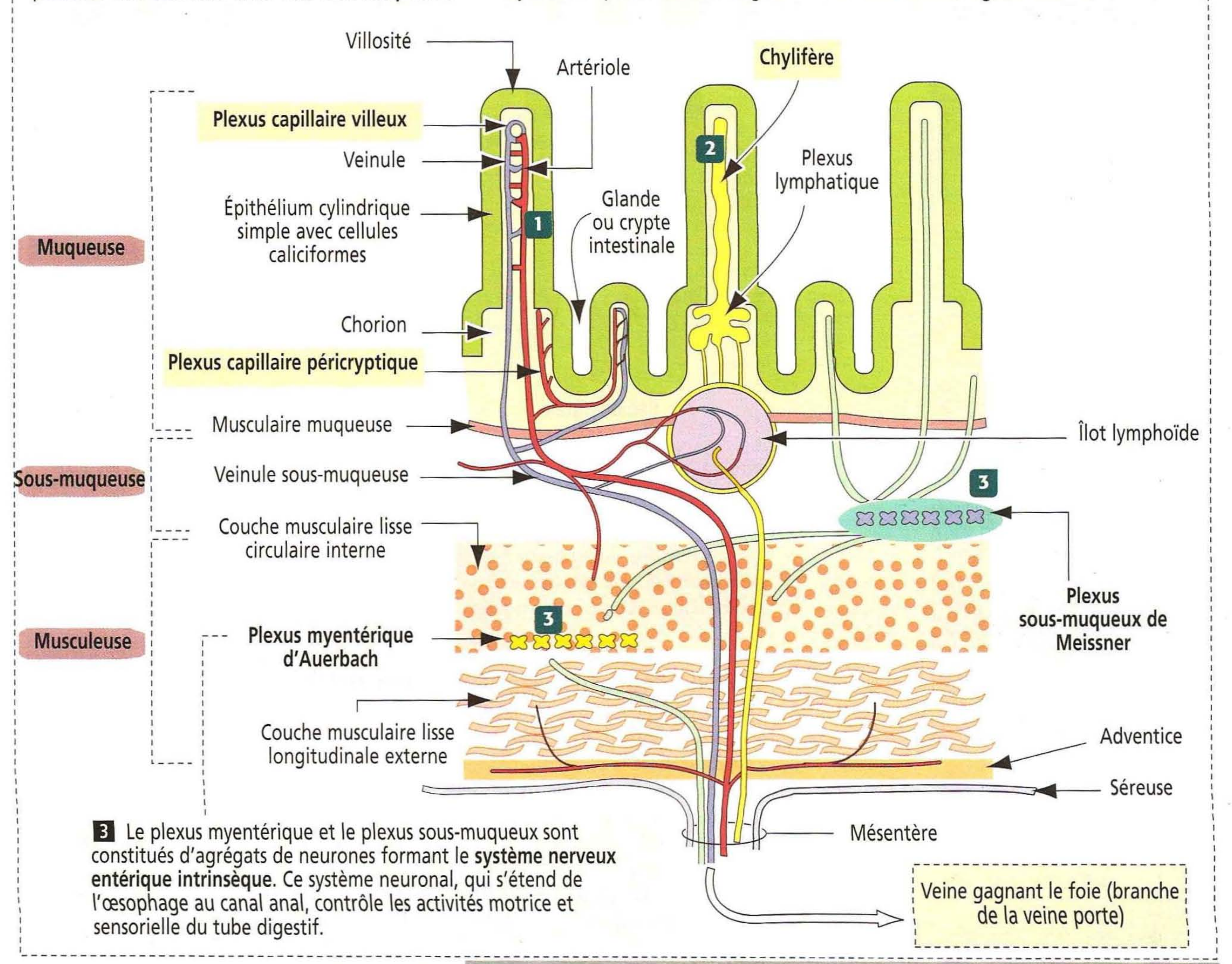
Les plis sont absents de la portion supérieure du duodénum, sont bien visibles dans le jéjunum et sont moins proéminents dans la portion terminale de l'iléon, en se rapprochant du côlon.

2 Les **villosités** sont des projections digitiformes de la muqueuse recouvrant toute la surface de l'intestin grêle.

La forme et la longueur des villosités diffèrent selon la région de l'intestin grêle.

3 Les cryptes ou **glandes de Lieberkühn** (glandes intestinales) s'ouvrent entre les villosités et s'étendent dans la profondeur de la muqueuse jusqu'à la musculaire muqueuse.

Figure 16-3



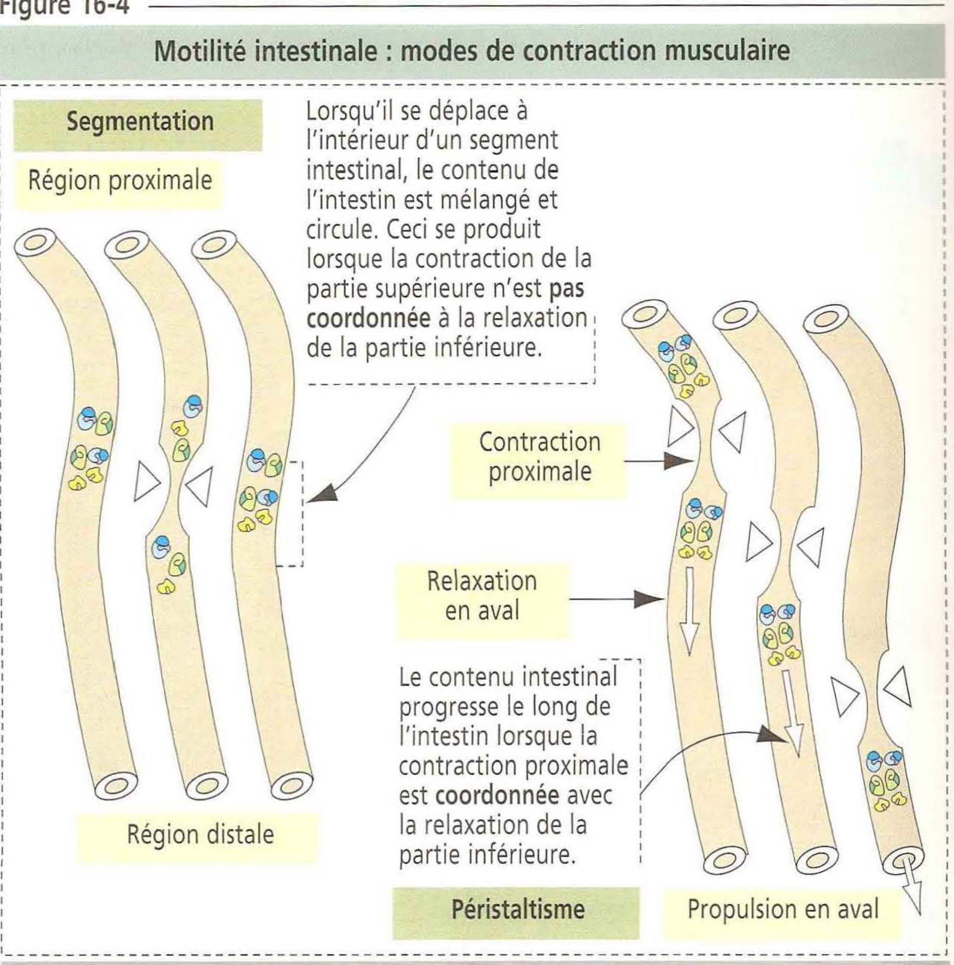
Les **villosités intestinales** sont des projections digitiformes de la **muqueuse** recouvrant toute la surface de l'intestin grêle. Les villosités s'étendent en profondeur dans la muqueuse en formant des cryptes qui atteignent la musculaire muqueuse. La longueur des villosités dépend de l'état de distension de la paroi intestinale et de la contraction des fibres musculaires lisses de l'axe villositaire.

Les **cryptes de Lieberkühn**, ou **glandes intestinales**, sont des **glandes tubuleuses simples** qui augmentent la surface de l'intestin. Les cryptes sont formées par des invaginations de la muqueuse entre les villosités intestinales adjacentes.

La **musculaire muqueuse** correspond à la limite entre la muqueuse et la sous-muqueuse (voir Figure 16-3). La musculeuse est constituée de deux couches de muscle lisse, l'une circulaire interne et l'autre longitudinale externe. La musculeuse est responsable de la **segmentation** et du **mouvement péristaltique** du contenu de l'intestin grêle (Figure 16-4).

Figure 16-4

Motilité intestinale : modes de contraction musculaire



L'**adventice** ou sous-séreuse, mince couche de tissu conjonctif, est recouverte du **péritoine viscéral**, couche séreuse revêtue d'un épithélium pavimenteux simple, ou **mésothélium**. Le péritoine pariétal recouvre la face interne de la paroi abdominale.

Microcirculation de l'intestin grêle

Contrairement à la microcirculation de l'estomac (voir Figure 15-8 dans le Chapitre 15, Partie supérieure du tube digestif), **la sous-muqueuse intestinale est le principal site de distribution de la circulation sanguine et lymphatique** (voir Figure 16-3). Les branches du plexus sous-muqueux fournissent des capillaires à la musculeuse et à la muqueuse intestinale. Des artérioles provenant du **plexus sous-muqueux** pénètrent dans la muqueuse de l'intestin grêle et donnent naissance à deux réseaux capillaires : le **plexus capillaire villeux** irrigue la villosité intestinale et la partie supérieure des cryptes de Lieberkühn. Le **plexus capillaire péricryptique** vascularise la moitié inférieure des cryptes de Lieberkühn.

Un **vaisseau lymphatique central** à extrémité borgne, le **chylifère**, chemine au cœur de la villosité. Le chylifère correspond à l'origine d'un vaisseau lymphatique qui, juste au-dessus de la musculaire muqueuse, forme un **plexus lymphatique** dont les branches entourent un îlot lymphoïde situé à la jonction muqueuse/sous-muqueuse. Les vaisseaux lymphatiques efférents de l'îlot lymphoïde s'anastomosent avec le chylifère et quittent le tube digestif avec les vaisseaux sanguins, en traversant le mésentère.

Innervation et motilité de l'intestin grêle

La motilité de l'intestin grêle est contrôlée par le système nerveux autonome. Le système nerveux autonome intrinsèque de l'intestin grêle, constitué du **plexus sous-muqueux de** Meissner et du **plexus myentérique** d'Auerbach, est similaire à celui de l'estomac (voir Figure 15-9 dans le Chapitre 15, Partie supérieure du tube digestif).

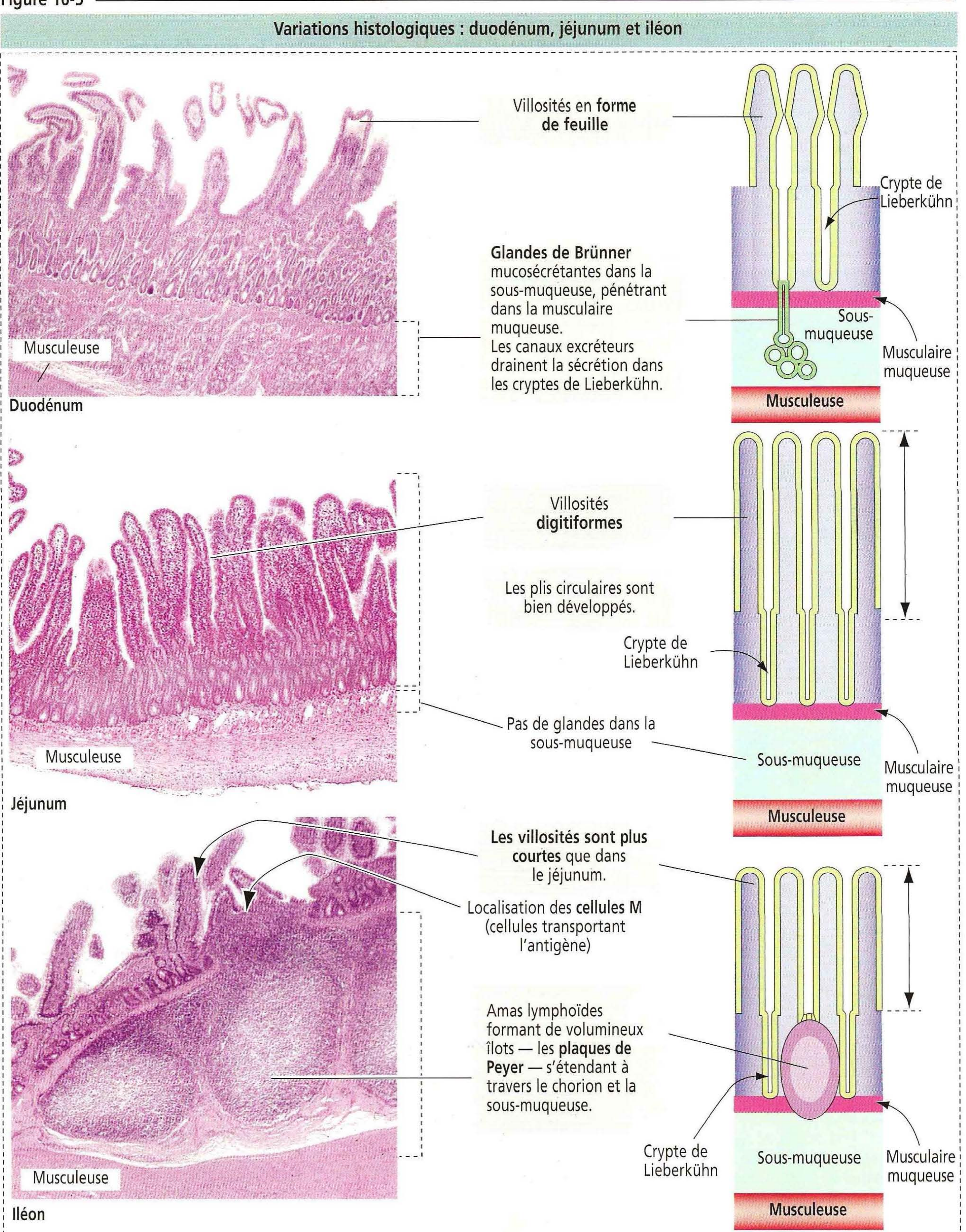
Les neurones de ces plexus reçoivent des **influx intrinsèques de la muqueuse et de la paroi musculaire** de l'intestin grêle, et des **influx extrinsèques du système nerveux central** par l'intermédiaire de **troncs nerveux parasympathique** (nerf vague) et **sympathique**.

La contraction de la musculeuse est coordonnée pour atteindre deux objectifs (voir Figure 16-4) : tout d'abord, **mélanger et mobiliser le bol alimentaire à l'intérieur**

d'un segment intestinal. Ce phénomène se produit lorsque l'activité de contraction musculaire n'est pas coordonnée, l'intestin devenant provisoirement divisé en segments. Ce processus est appelé **segmentation**. Puis **propulser le contenu intestinal** lorsqu'une

Figure 16-5

Variations histologiques : duodénum, jéjunum et iléon



contraction proximale (**orale**) est coordonnée avec un relâchement distal (« **aborale** » ; Lat. *ab*, venant de ; *os*, bouche ; loin de la bouche). Lorsque des contractions-relâchements coordonnés se succèdent, le contenu intestinal est propulsé **en aval**. Ce processus est appelé **péristaltisme** (Gr. *peri*, autour ; *staltis*, contraction).

Variations histologiques entre le duodénum, le jéjunum et l'iléon

Chacune des trois parties anatomiques majeures de l'intestin grêle — le duodénum, le jéjunum et l'iléon — possède des **caractères distinctifs permettant de la reconnaître en microscopie optique** (Figure 16-5).

Le **duodénum**, qui s'étend de la région pylorique de l'estomac au jéjunum, possède les caractéristiques suivantes : (1) on observe des **glandes de Brünner dans la sous-muqueuse**. Les glandes de Brünner sont des **glandes muqueuses tubulo-acineuses** produisant une **sécrétion alcaline** (pH de 8,8 à 9,3) qui neutralise le chyme acide provenant de l'estomac. (2) Les **villosités sont grossières et courtes** (en forme de feuilles). (3) Le duodénum est entouré par une séreuse incomplète et une adventice étendue. (4) Le duodénum collecte la bile et les sécrétions pancréatiques transportées respectivement par le canal cholédoque et le canal pancréatique. Les deux canaux convergent sous forme d'une partie terminale ampullaire correspondant au sphincter d'Oddi. (5) On peut trouver des **cellules de Paneth** à la base des cryptes de Lieberkühn.

Le **jéjunum** présente les caractères suivants : (1) de **longues villosités digitiformes** dont **l'axe contient un chylifère bien développé**. (2) La muqueuse jéjunale **ne renferme pas de glandes de Brünner**. (3) On peut trouver des plaques de Peyer dans le chorion, mais en faible quantité. Les plaques de Peyer sont des éléments caractéristiques de l'iléon. (4) On trouve des **cellules de Paneth** à la base des cryptes de Lieberkühn.

L'**iléon** possède un élément distinctif important : les **plaques de Peyer**. L'absence de glandes de Brünner et la présence de villosités digitiformes plus courtes que celles du jéjunum sont des caractéristiques supplémentaires de l'iléon. Comme dans le jéjunum, on trouve des **cellules de Paneth** à la base des cryptes de Lieberkühn.

Figure 16-6

Cellules épithéliales de la villosité et de la crypte de Lieberkühn

Bordure en brosse
Entérocyte
Villosité
Plexus capillaire villeux
Cellule caliciforme
Glande ou crypte intestinale
Chylifère
Lumière de la crypte
Cellule souche
Cellule de Paneth
Cellule entéro-endocrine
Réseau capillaire péricryptique

Villosités et cryptes de Lieberkühn

La muqueuse intestinale, incluant les cryptes de Lieberkühn, est revêtue d'un **épithélium cylindrique simple** comprenant quatre types cellulaires principaux (Figure 16-6) : (1) des **cellules absorbantes** (ou **entérocytes**), (2) des **cellules caliciformes**, (3) des **cellules de Paneth** et (4) des **cellules entéro-endocrines.** Dans les cryptes de Lieberkühn, on trouve des cellules souches, des cellules de Paneth et des cellules entéro-endocrines (Figure 16-6).

Cellules absorbantes ou entérocytes

La **cellule absorbante**, ou **entérocyte**, possède un domaine apical muni d'une **bordure en brosse** proéminente (également appelée **plateau strié**), surmontant une zone claire appelée **plaque terminale**, qui contient des filaments transversaux du cytosquelette. La

Figure 16-7

L'épithélium intestinal

La cellule caliciforme est dépourvue de microvillosités.
Son contenu muqueux est libéré dans la lumière.
Cellule caliciforme
Microvillosités
Axe d'actine
Région de la plaque terminale
Cellule caliciforme
Cellule caliciforme
Espaces intercellulaires entre entérocytes adjacents
Glycocalyx
Protéines de liaison à la membrane
Protéines de liaison de l'actine
Myosine I
Villine
Fimbrine
Calmoduline
Actine-F
Radicelle du filament d'actine
Plaque terminale
Les fibrilles d'isoformes de la spectrine connectent les radicelles adjacentes
Filaments intermédiaires (cytokératines)

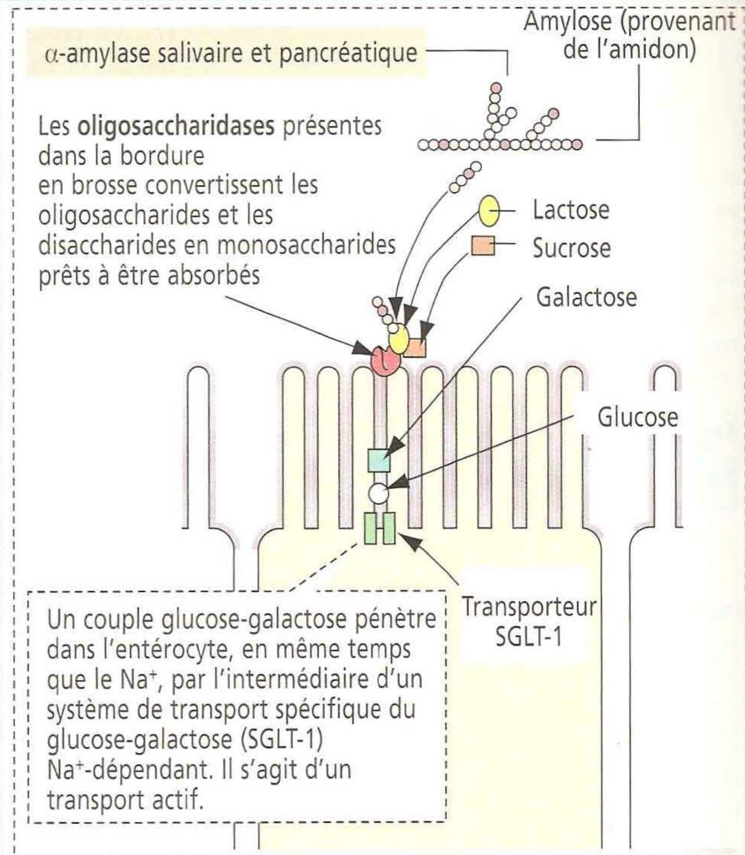
Figure 16-8

Digestion et absorption des protéines et des hydrates de carbone

Trypsine
Chymotrypsine
Élastase
Enzymes pancréatiques
Protéine
Peptide
Carboxypeptidases A et B
Oligopeptide
Acide aminé
Endo- et **exopeptidases** (**entérokinase** et **aminopeptidase**) à la surface des microvillosités
Na^+
Na^+
Peptidase cytoplasmique

L'absorption des acides aminés et des di- et tripeptides se fait à travers des canaux de type symport, en même temps que le Na^+. C'est un transport actif.

La digestion des protéines commence dans l'estomac en présence de pepsine dérivée de son précurseur, le pepsinogène, sécrété par les cellules principales. L'activité de la pepsine prend fin dans l'environnement alcalin du duodénum. Les protéases pancréatiques, **endopeptidases** et **exopeptidases**, poursuivent la protéolyse. Le **trypsinogène** est activé en **trypsine** par une **entérokinase** située sur les microvillosités. La trypsine active, à son tour, active la masse de trypsinogène. Le **chymotrypsinogène** et la **proélastase** sont respectivement activés en chymotrypsine et en élastase. Les carboxypeptidases A et B dérivent de précurseurs, les procarboxypeptidases A et B. La trypsine joue un rôle essentiel dans l'activation et l'inactivation des proenzymes pancréatiques. Dans le cytosol, les tripeptides sont digérés en acides aminés par des peptidases cytoplasmiques.



L'**amidon**, le **sucrose**, le **lactose** et le **maltose** sont les principaux hydrates de carbone de l'alimentation. L'**amidon** est constitué d'amylose (un polymère de glucose) et d'amylopectine (un amidon végétal). Le **sucrose** est un disaccharide de glucose-fructose. Le **lactose** est un dimère de galactose-glucose. Le **maltose** est un dimère de glucose. L'α-amylase salivaire initie la digestion de l'amidon dans la bouche. L'α-amylase pancréatique complète sa digestion dans l'intestin grêle. Les autres principaux sucres alimentaires sont hydrolysés par des **oligosaccharidases** (sucrase, lactase, isomaltase) présentes dans la membrane plasmique des microvillosités. **La cellulose n'est pas digérée dans l'intestin grêle humain** du fait de l'absence de cellulase. La cellulose fait partie des fibres alimentaires non digérées.

bordure en brosse de chaque cellule absorbante contient environ 3000 **microvillosités** serrées les unes contre les autres qui augmentent la surface luminale jusqu'à 30 fois.

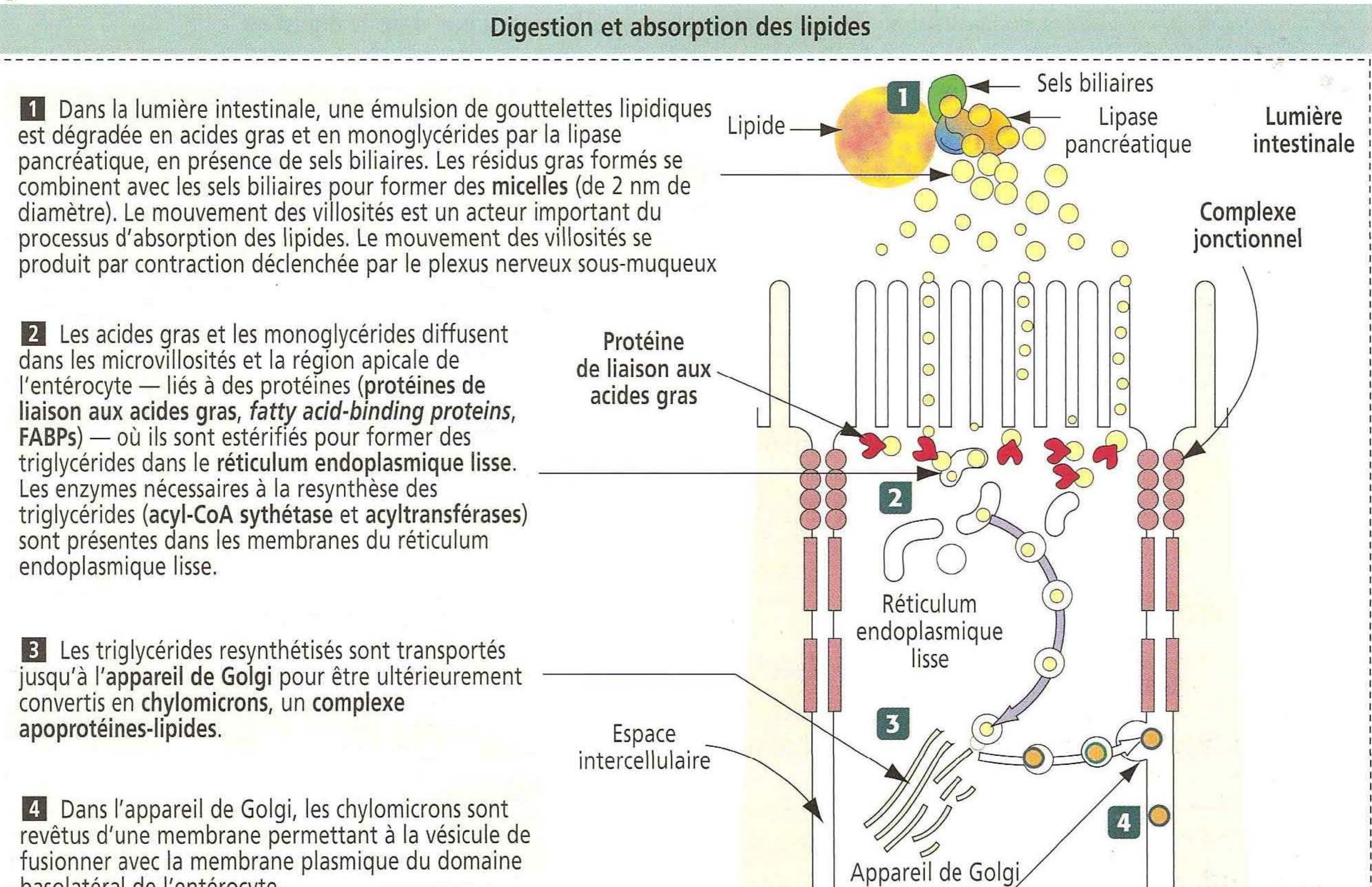
La longueur d'une microvillosité varie de 0,5 à 1,0 µm. L'axe d'une microvillosité (Figure 16-7) contient un faisceau de 20 à 40 **filaments d'actine** parallèles reliés entre eux transversalement par de la **fimbrine** et de la **villine**. Le faisceau d'actine central est amarré à la membrane plasmique par de la **myosine I** et par de la **calmoduline**, une protéine de liaison au calcium. Chaque faisceau d'actine se projette dans la portion apicale de la cellule sous forme d'une **radicelle**, reliée à la radicelle adjacente par des liaisons croisées d'**isoforme intestinale de spectrine**. La portion terminale de la radicelle s'attache aux **filaments intermédiaires contenant de la cytokératine**. La spectrine et les cytokératines forment la **plaque terminale**. La plaque terminale est responsable du maintien de la position et de la forme rectiligne de la microvillosité et de l'ancrage des radicelles d'actine.

Un **revêtement superficiel**, ou **glycocalyx**, constitué de glycoprotéines faisant partie intégrante de la membrane plasmique, recouvre chaque microvillosité.

Les **microvillosités**, formant une **bordure en brosse**, contiennent des enzymes intramembranaires incluant de la **lactase**, de la **maltase** et de la **sucrase** (Figure 16-8). Ces oligosaccharidases réduisent les hydrates de carbone en hexoses pouvant être transportés dans l'entérocyte par des **protéines de transport**. Un déficit génétique en lactase empêche l'absorption du lait riche en lactose, entraînant une diarrhée (intolérance au

Figure 16-9

Digestion et absorption des lipides



lactose). De plus, la bordure en brosse ne fait pas qu'augmenter la surface d'absorption des entérocytes ; c'est également là que l'on trouve les enzymes impliquées dans la digestion terminale des hydrates de carbone et des protéines.

La dégradation finale des oligopeptides, initiée par l'action de la pepsine gastrique, est assurée par la trypsine, la chymotrypsine, l'élastase et les carboxypeptidases A et B pancréatiques. L'**entérokinase** et l'**aminopeptidase**, situées dans les microvillosités, dégradent les oligopeptides en dipeptides, tripeptides et acides aminés avant qu'ils ne pénètrent dans l'entérocyte à travers des canaux de type symport, en même temps que le Na^+. Les **peptidases cytoplasmiques** dégradent les dipeptides et les tripeptides en acides aminés qui peuvent alors diffuser ou être transportés par un processus médié par des transporteurs à travers la membrane plasmique basolatérale et gagner la circulation sanguine.

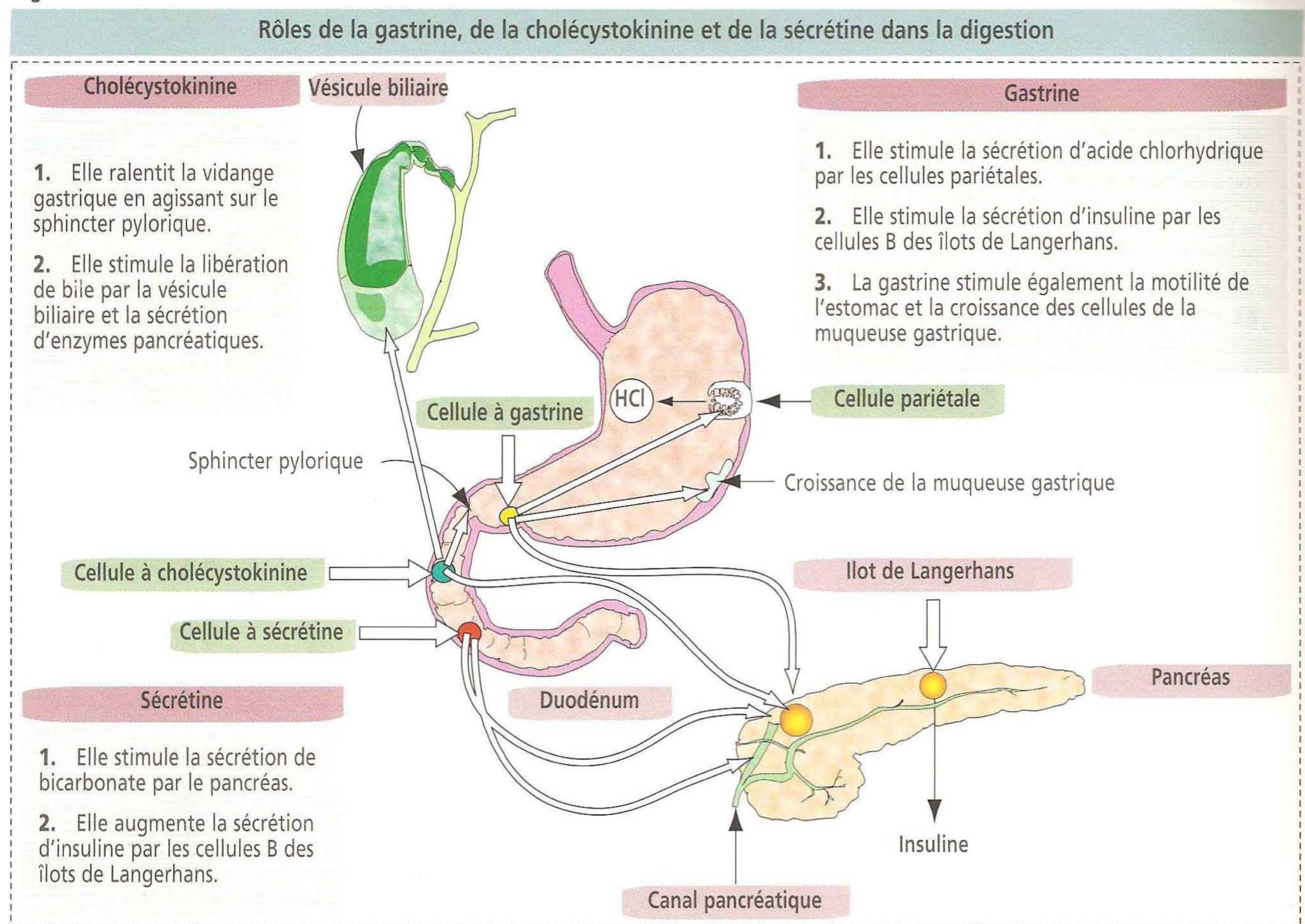
L'**absorption des lipides** fait intervenir la dégradation enzymatique des lipides alimentaires en **acides gras** et en **monoglycérides** qui peuvent diffuser à travers la membrane plasmique des microvillosités et la membrane plasmique apicale de l'entérocyte. Les détails du **processus d'absorption des graisses** sont exposés dans la Figure 16-9.

Cellules caliciformes

Les cellules caliciformes sont des cellules mucosécrétantes cylindriques dispersées parmi les entérocytes de l'épithélium intestinal (voir Figure 16-7).

Les cellules caliciformes possèdent deux domaines : (1) un **domaine apical** en forme de tasse ou de gobelet contenant de volumineux grains de mucus qui sont déchargés à

Figure 16-10



la surface de l'épithélium et (2) un **domaine basal** étroit qui s'attache à la membrane basale et contient le réticulum endoplasmique lisse dans lequel la partie protéique du mucus est produite. L'**appareil de Golgi**, qui ajoute les groupements oligosaccharidiques au mucus, est proéminent et se localise au-dessus du noyau situé en position basale.

Le produit sécrétoire des cellules caliciformes contient des **glycoprotéines** (80 % d'hydrates de carbone et 20 % de protéines) libérées par **exocytose**. À la surface de l'épithélium, **le mucus s'hydrate pour former un manteau gélifié protecteur protégeant l'épithélium de l'abrasion mécanique et de l'invasion bactérienne.**

Cellules entéro-endocrines

Outre son rôle dans la digestion, le tractus gastro-intestinal est l'organe endocrine diffus le plus étendu de l'organisme.

Nous avons déjà étudié les caractéristiques structurales et fonctionnelles des cellules entéro-endocrines au niveau de l'estomac. Comme dans l'estomac, les cellules entéro-endocrines sécrètent des hormones peptidiques contrôlant plusieurs fonctions du système gastro-intestinal. La localisation et la fonction des cellules sécrétant la **gastrine**, la **sécrétine** et la **cholécystokinine** sont résumées dans la Figure 16-10.

Protection de l'intestin grêle

De par l'étendue de sa surface, le tractus gastro-intestinal est vulnérable aux micro-organismes et aux antigènes potentiellement invasifs. Nous avons déjà parlé du rôle du revêtement muqueux dans la protection de la surface de l'estomac au cours de l'infection par *Helicobacter pylori*.

Deux mécanismes immunitaires de défense interviennent au niveau du tube digestif : (1) la **surveillance cellulaire des antigènes présents dans la lumière intestinale**,

fonction assurée par les **plaques de Peyer** et les **cellules M** qui leur sont associées ; (2) la **neutralisation des antigènes par des IgA** produits par les **plasmocytes**. De plus, la cellule de Paneth, par son effet bactériostatique, contribue également au contrôle de la flore microbienne commensale ou pathogène.

Plaques de Peyer

Les **plaques de Peyer** — principaux constituants du **tissu lymphoïde associé au tube digestif** (*gut-associated lymphoid tissue* ou GALT) — sont des follicules lymphoïdes spécialisés présents dans la muqueuse et une partie de la sous-muqueuse intestinales. Une plaque de Peyer est formée de deux composants principaux (Figure 16-11) : (1) un **dôme** et (2) un **centre germinatif**. Les plaques de Peyer sont bordées par un **épithélium associé au follicule** (FAE) constitué de cellules M et d'entérocytes — ces deux types cellulaires dérivant de cellules souches présentes dans les glandes intestinales.

Le **dôme** sépare la plaque de Peyer de l'épithélium superficiel sus-jacent et contient des **lymphocytes B** exprimant tous les isotypes d'immunoglobulines, hormis les IgD.

Le **centre germinatif** contient des lymphocytes B exprimant des IgA, des lymphocytes T CD4+ et des cellules présentant l'antigène. On trouve quelques plasmocytes dans les plaques de Peyer.

Les principaux composants du FAE sont la **cellule M** (Figure 16-12), une cellule épithéliale spécialisée qui capte les antigènes dans des **vésicules contenant une protéase** (la **cathepsine-E**), et la **cellule dendritique**, une cellule de liaison à l'antigène étendant des **prolongements cytoplasmiques à travers les jonctions serrées épithéliales.** Les antigènes sont **transportés par transcytose vers les espaces intercellulaires adjacents et présentés aux cellules immunocompétentes** (**lymphocytes B**).

Le domaine apical des cellules M possède de courts **micro-replis** (d'où le nom de cellule M) visibles uniquement en microscopie électronique. Le domaine basolatéral des cellules M forme des **récessus intraépithéliaux**, sites d'hébergement d'une sous-population de lymphocytes B intraépithéliaux.

Figure 16-11

La plaque de Peyer : un composant du tissu lymphoïde associé au tube digestif (GALT)

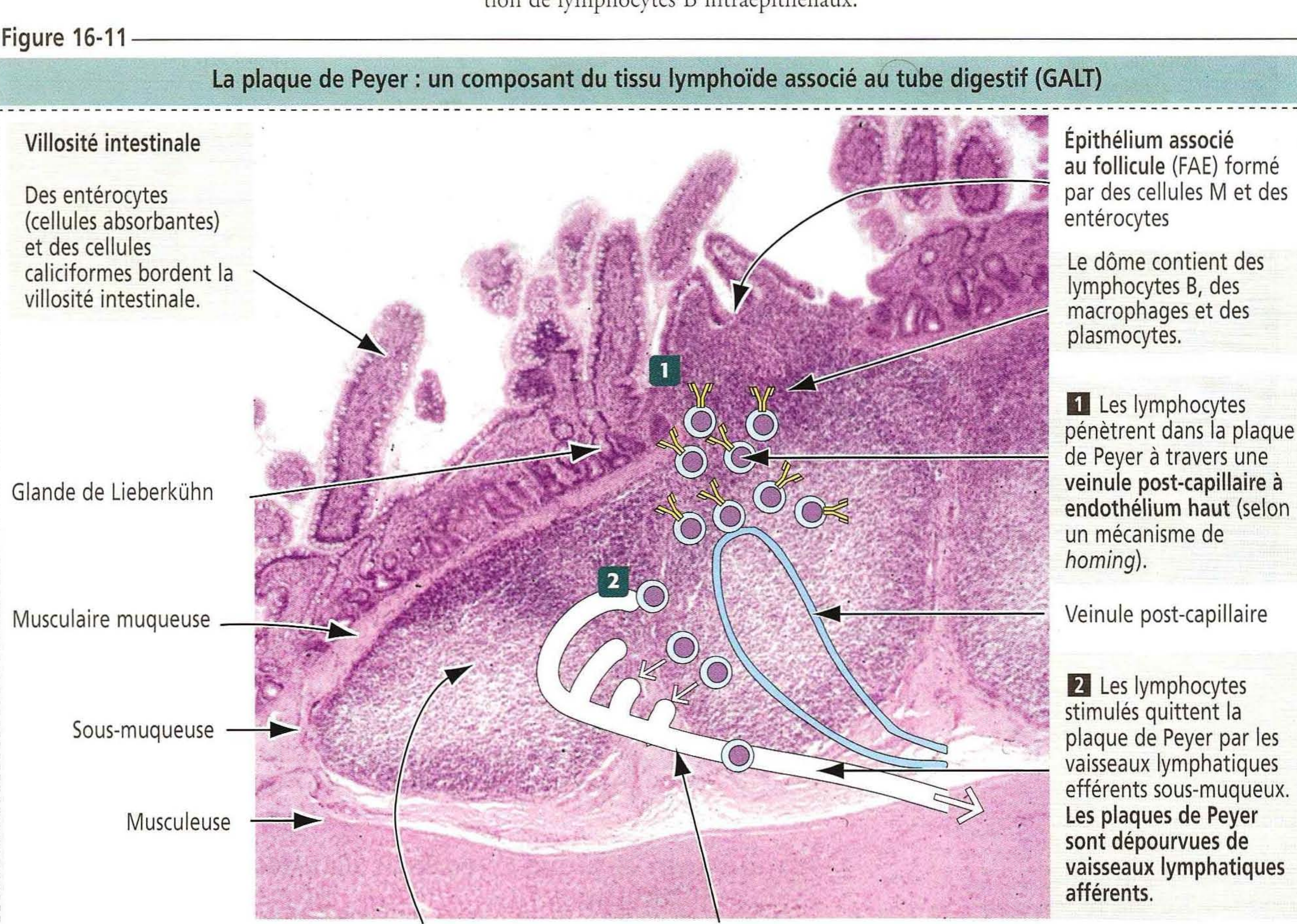
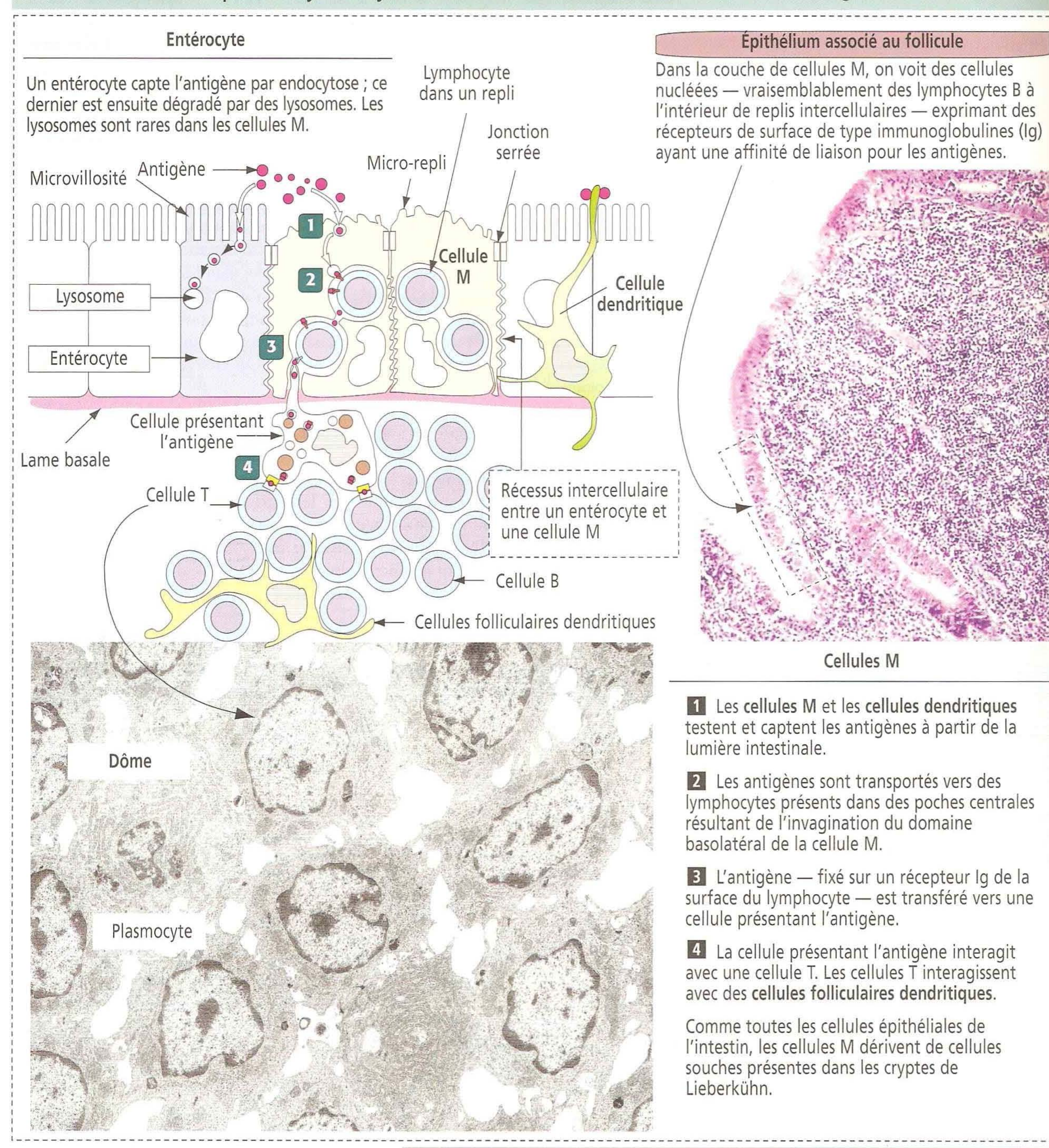


Figure 16-12



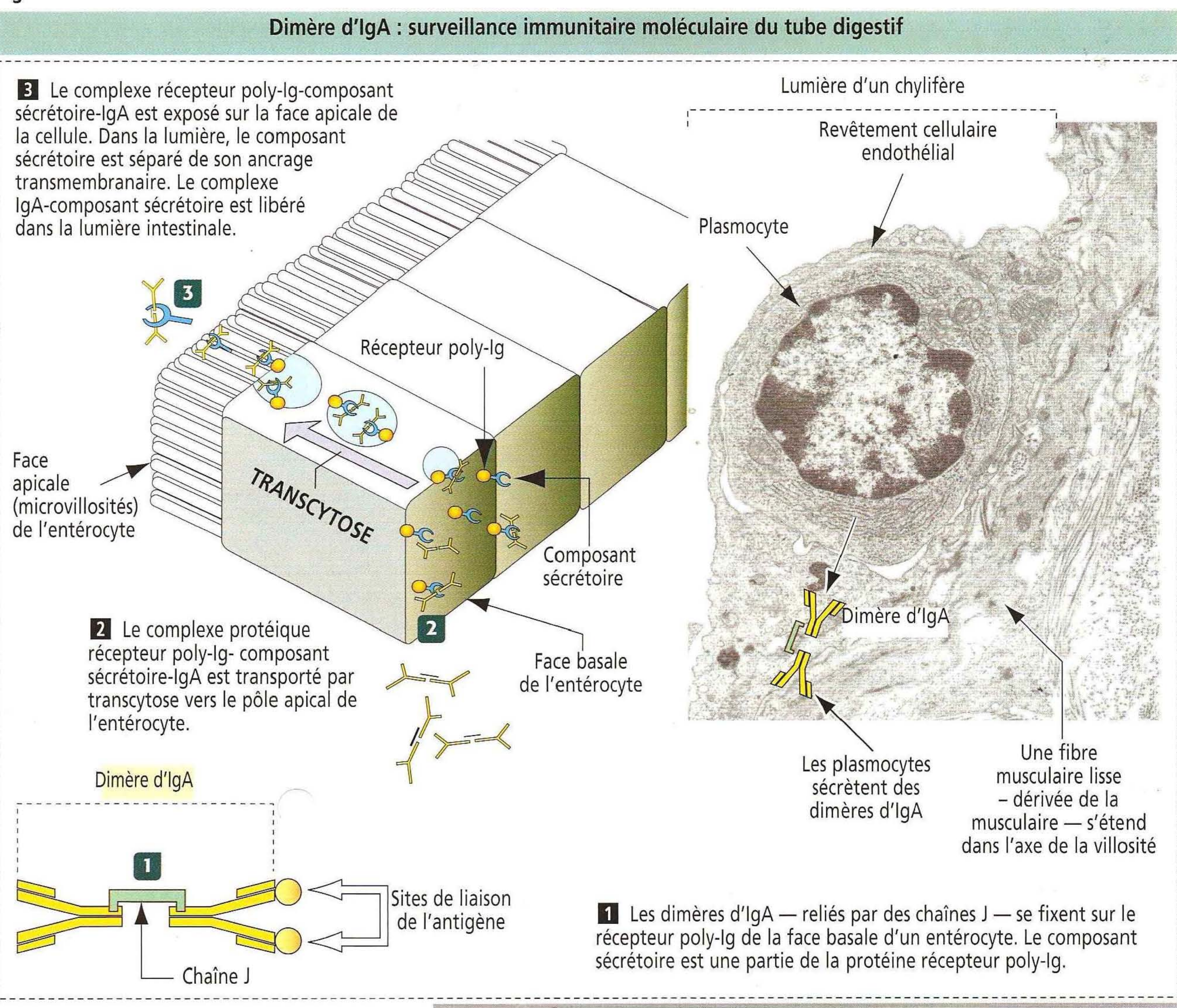
Les antigènes intestinaux, liés à des récepteurs de surface des cellules B de type immunoglobulines, interagissent avec des **cellules présentant l'antigène** dans la région du dôme. Les antigènes transformés sont présentés aux **cellules folliculaires dendritiques** et aux cellules T CD4+ pour initier une réaction immunitaire.

Application clinique : vecteurs de vaccins muqueux ciblant les cellules M

Parmi les cellules épithéliales, les cellules M sont les seules dans lesquelles les antigènes captés par endocytose pénètrent selon une voie de transport vésiculaire transépithélial et sont libérés au niveau de poches membranaires pour induire une réponse immune. Cette propriété a provoqué un intérêt croissant dans le développement de **vecteurs de vaccins muqueux** pour induire des réactions immunitaires protectrices muqueuses.

Figure 16-13

Dimère d'IgA : surveillance immunitaire moléculaire du tube digestif



Cette stratégie de défense de l'hôte peut éventuellement aboutir à la production de dimères d'IgA sécrétoires (Figure 16-13) et de protéines par les cellules de Paneth (Figure 16-14) pour éliminer le revêtement muqueux des organismes pathogènes.

Plasmocytes et dimères d'IgA sécrétoires

Les **plasmocytes** sécrètent des **dimères d'IgA** dans la lumière intestinale, l'épithélium respiratoire, la glande mammaire en lactation et les glandes salivaires. La plupart des plasmocytes sont présents dans le **chorion** des villosités intestinales, ainsi que trois types de cellules inflammatoires : (1) des **éosinophiles**, (2) des **mastocytes** et (3) des **macrophages**.

Les molécules d'IgA sécrétées par les plasmocytes sont transportées du chorion vers la lumière intestinale selon un **mécanisme de transcytose** comprenant les étapes suivantes (voir Figure 16-13) : (1) L'IgA est sécrétée dans le chorion sous forme d'une molécule dimérique associée par un peptide de jonction, appelé la **chaîne J.** (2) Le dimère d'IgA se fixe sur un récepteur spécifique appelé **récepteur poly-immunoglobuline (poly-Ig)**, exprimé sur les faces basolatérales de la cellule épithéliale intestinale. Le récepteur poly-Ig possède un **composant sécrétoire** extracellulaire qui lui est rattaché. (3) Le **complexe IgA-récepteur poly-Ig-composant sécrétoire est internalisé et transporté à travers la cellule vers la face apicale** de la cellule épithéliale (transcytose). (4) Au niveau de la face apicale, le complexe subit un clivage enzymatique et **le complexe IgA-composant sécrétoire est libéré dans la lumière intestinale.** Le composant sécrétoire

Figure 16-14

Les cellules de Paneth contrôlent la flore bactérienne commensale et pathogène

Les défensines exercent un effet antimicrobien en augmentant la perméabilité membranaire des organismes cibles (parasites ou bactéries) par la formation de canaux ioniques.

Le lysozyme augmente la perméabilité des bactéries en dégradant leur revêtement de peptidoglycane.

Le facteur de nécrose tumorale-α est produit en réponse à divers agents infectieux et lésions tissulaires.

Défensines (ou cryptidines)

Lysozyme

Facteur de nécrose tumorale-α

Cellule entéro-endocrine

Cellule de Paneth

Cellule entéro-endocrine

Musculaire muqueuse

protège l'IgA dimérique d'une dégradation protéolytique. (5) Les anticorps de type IgA empêchent la fixation de bactéries ou de toxines sur les cellules épithéliales. (6) Les dimères d'IgA en excès diffusent à partir du chorion vers le courant sanguin et sont excrétés dans la lumière intestinale par l'intermédiaire de la bile.

Les patients souffrant d'**ictère par obstruction** — dans lequel la bile n'atteint pas le duodénum — ont un taux plasmatique d'IgA sécrétoires anormalement élevé.

La cellule de Paneth

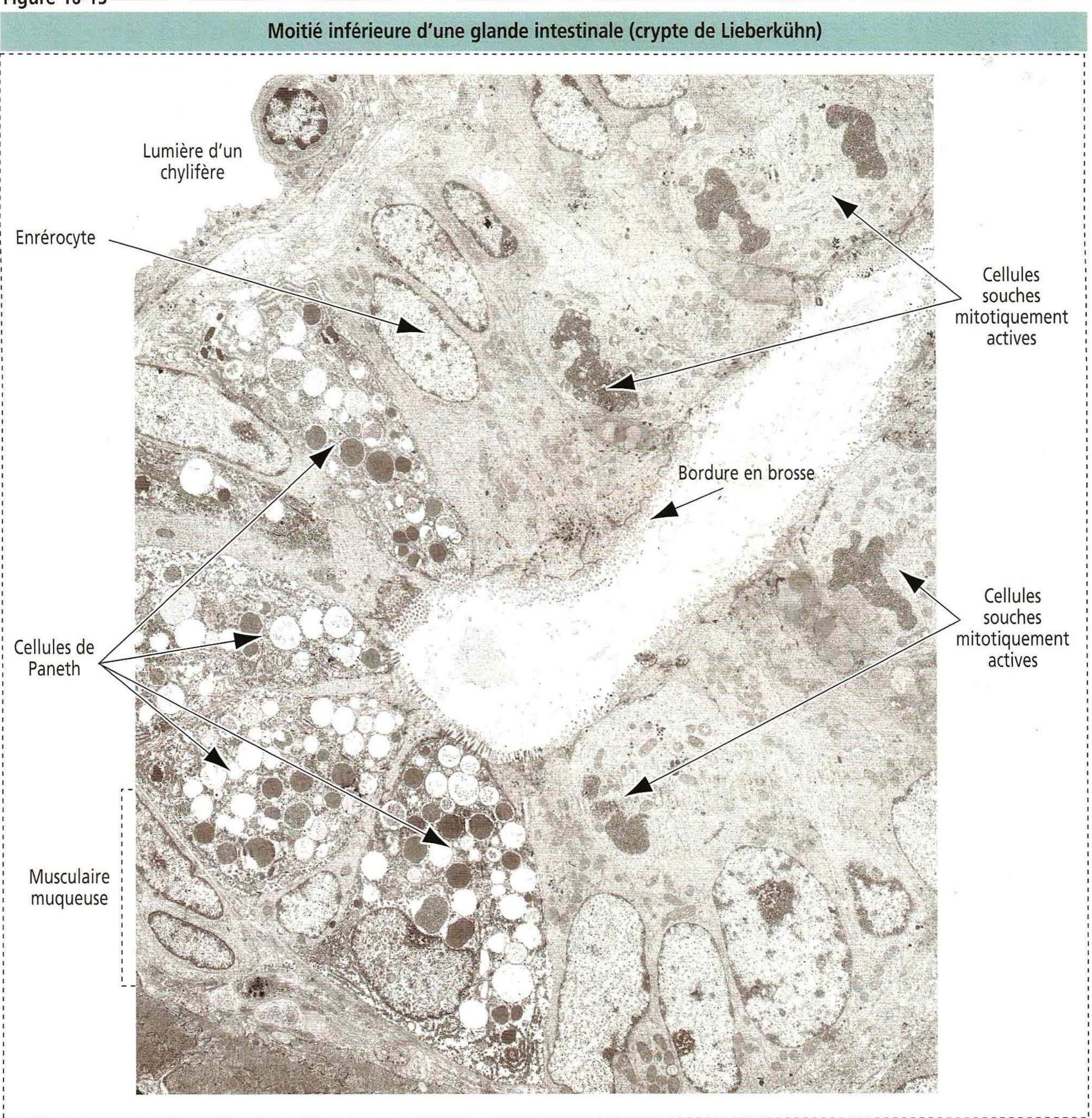
Les cellules de Paneth se localisent à la base des cryptes de Lieberkühn et ont une durée de vie d'environ 20 jours. Les cellules de Paneth, de forme pyramidale, ont un domaine basal contenant du réticulum endoplasmique rugueux. La région apicale contient de nombreux granules protéiques (voir Figures 16-14 et 16-15).

Les cellules de Paneth sécrètent des produits qui protègent la face luminale de l'épithélium contre les micro-organismes pathogènes. Les trois produits principaux contenus dans les granules des cellules de Paneth sont (1) le **facteur de nécrose tumorale-α** (TNF-α), (2) le **lysozyme** et (3) un groupe de protéines appelées **défensines** ou **cryptidines**.

Le TNF-α est une substance pro-inflammatoire produite en réponse à divers agents infectieux et lésions tissulaires. Le lysozyme est une enzyme protéolytique qui clive les

Figure 16-15

Moitié inférieure d'une glande intestinale (crypte de Lieberkühn)



ponts de peptidoglycane. Le peptidoglycane est présent chez les bactéries et non chez l'homme. Les bactéries mises en présence de lysozyme in vitro gonflent et se rompent du fait de l'entrée d'eau intracellulaire. Les défensines ont un effet antimicrobien en augmentant la perméabilité membranaire de l'organisme-cible (parasite ou bactérie) par la formation de canaux ioniques.

Application clinique : maladie inflammatoire intestinale et flore bactérienne intestinale

La maladie inflammatoire intestinale regroupe la **rectocolite ulcéro-hémorragique** et la **maladie de Crohn**. Ces deux maladies se caractérisent par une diarrhée, des douleurs et des périodes de rémission. **Schématiquement, la rectocolite ulcéro-hémorragique affecte la muqueuse du gros intestin. La maladie de Crohn peut atteindre n'importe quel segment du tube digestif.**

Figure 16-16

Maladie de Crohn

Fistule

Occlusion intestinale

Lumière rétrécie

Un granulome épaissit la paroi

Perforation

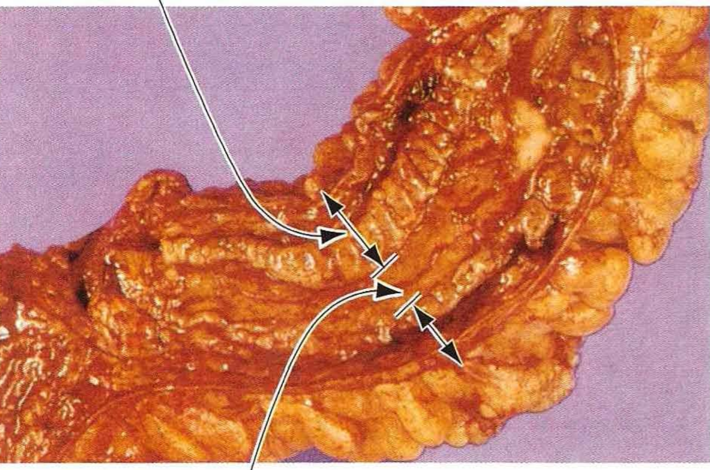
Le contenu intestinal est libéré dans la cavité péritonéale

L'occlusion intestinale, la fistule et la perforation de l'intestin grêle sont des complications de la maladie de Crohn.

L'infiltration de la sous-muqueuse et des cryptes de Lieberkühn par des cellules inflammatoires (lymphocytes, plasmocytes, neutrophiles et macrophages) se traduit par la formation de granulomes.

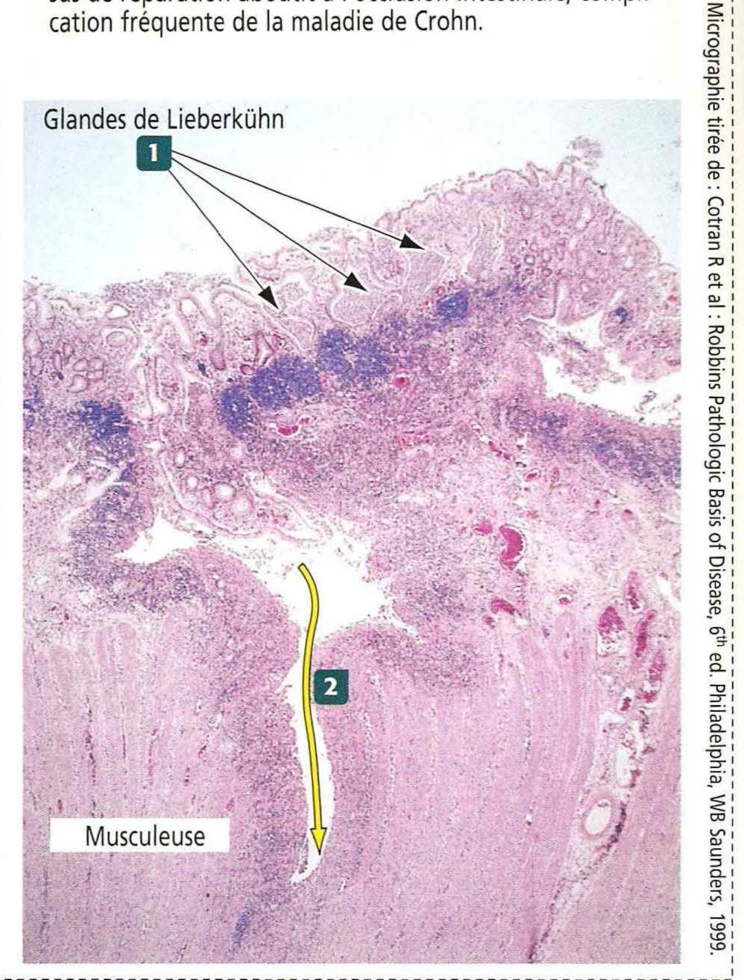
Lors de la cicatrisation, le tissu conjonctif remplace la muqueuse, la sous-muqueuse et la musculeuse. Le processus de réparation aboutit à l'occlusion intestinale, complication fréquente de la maladie de Crohn.

Épaississement de la paroi



Sténose de la lumière

Photographie tirée de : Damjanov I, Linder J : Pathology. St Louis, Mosby, 2000.



Micrographie tirée de : Cotran R et al : Robbins Pathologic Basis of Disease, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999.

1 Les cryptes de Lieberkühn sont infiltrées par des cellules inflammatoires. Ce processus aboutit à l'occlusion et à l'atrophie de la glande intestinale.

2 Des granulomes chroniques se développent dans la musculeuse qui est détruite et remplacée par du tissu conjonctif.

La **maladie de Crohn** est un processus inflammatoire chronique affectant l'iléon terminal mais que l'on peut également observer dans le gros intestin. Les cellules inflammatoires (neutrophiles, lymphocytes et macrophages) produisent des cytokines qui provoquent des lésions de la muqueuse intestinale (Figure 16-16).

La lésion initiale de la muqueuse intestinale consiste en une **infiltration des cryptes de Lieberkühn par des neutrophiles**. Ce processus aboutit à la destruction des glandes intestinales par la formation d'**abcès cryptiques**, et à l'**atrophie** et l'**ulcération** progressives de la muqueuse.

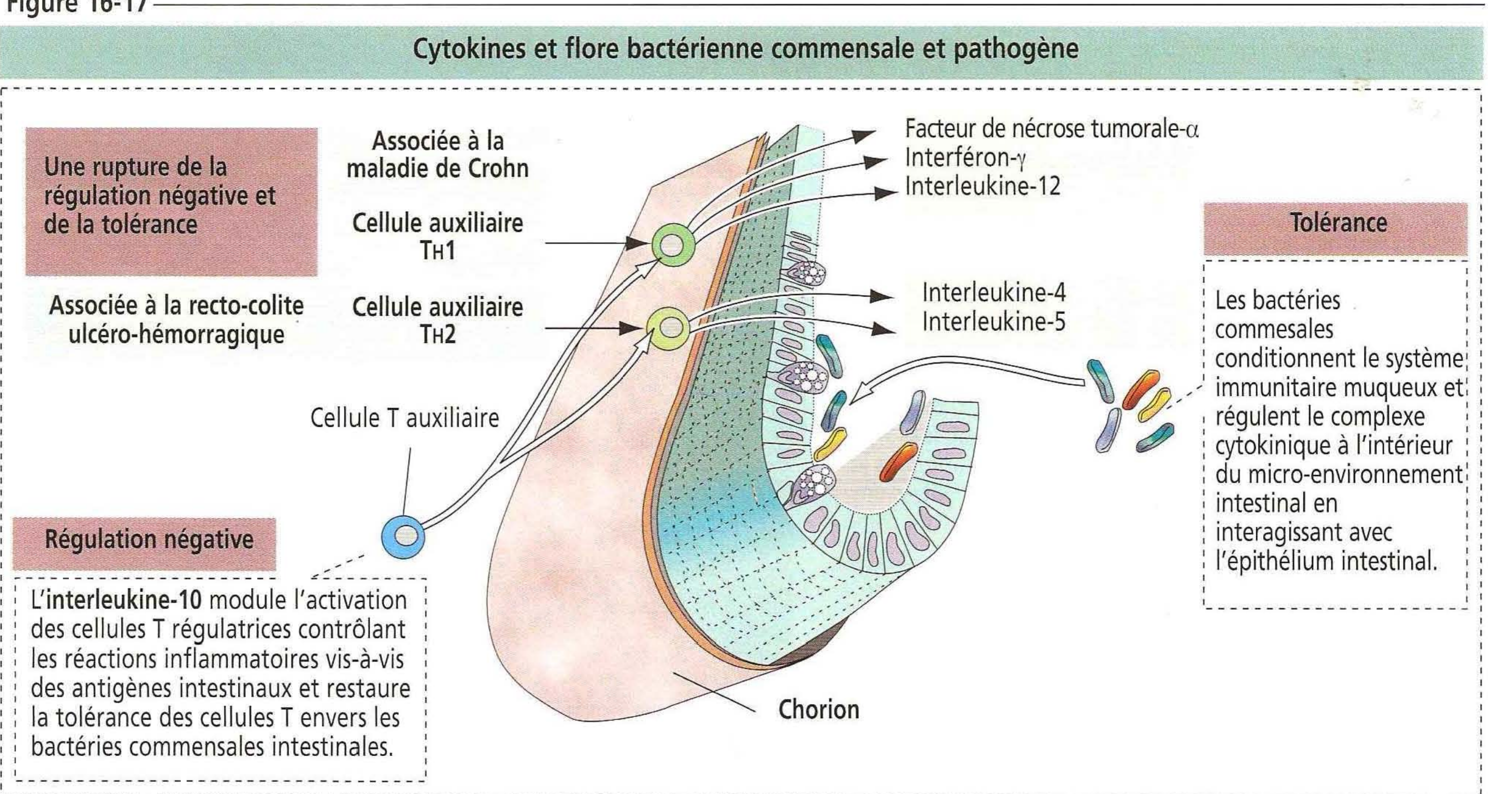
Le processus inflammatoire chronique infiltre la sous-muqueuse et la musculeuse. L'accumulation d'un grand nombre de lymphocytes forme des agrégats cellulaires, ou **granulomes**, caractéristiques de la maladie de Crohn.

Les principales complications de la maladie sont l'**occlusion de la lumière intestinale par la fibrose**, la **formation de fistules** dans d'autres parties de l'intestin grêle et la **perforation intestinale**. Les segments atteints par la maladie de Crohn sont séparés par des zones d'intestin normal.

La cause de la maladie de Crohn est inconnue. Le risque de cancer intestinal est trois fois plus élevé chez les patients atteints de cette maladie.

Figure 16-17

Cytokines et flore bactérienne commensale et pathogène



La pathogénie de la maladie inflammatoire de l'intestin est liée à trois facteurs prédisposants : (1) une **susceptibilité génétique du patient**, (2) la **présence de bactéries dans l'intestin** et (3) la **réponse immunitaire de la muqueuse intestinale**, provoquée par un échange de signaux anormaux avec la flore bactérienne commensale. Chez les sujets génétiquement « susceptibles », la maladie inflammatoire intestinale survient lorsque le système immunitaire de la muqueuse considère la flore bactérienne commensale comme pathogène et déclenche une réaction immunitaire. Les cytokines produites par des cellules T auxiliaires à l'intérieur de la muqueuse intestinale sont à l'origine du processus inflammatoire qui caractérise la maladie inflammatoire de l'intestin.

Dans la maladie de Crohn, les **cellules auxiliaires de type 1** (cellules TH1) produisent du TNF-α, de l'interféron-γ et de l'interleukine-12.Du fait que le TNF-α est une cytokine à la fois régulatrice et effectrice dans les réponses des TH1, des anticorps dirigés contre cette cytokine peuvent être administrés aux patients souffrant de cette maladie. Dans la rectocolite ulcéro-hémorragique, les **cellules auxiliaires de type 2** (TH2) sécrètent de l'interleukine-4 et de l'interleukine-5 (Figure 16-17).

L'**interleukine-10**, une cytokine régulatrice des cellules T, peut rétablir la tolérance des cellules T envers la flore bactérienne commensale intestinale chez la souris. L'administration, dans l'alimentation, de la bactérie intestinale *Lactococcus lactis* obtenue par génie génétique — pour amplifier la production d'interleukine-10 dans la lumière intestinale — s'est révélée efficace dans le traitement de la maladie inflammatoire intestinale chez les modèles murins expérimentaux.

Application clinique : syndromes de malabsorption

Les syndromes de malabsorption sont caractérisés par un défaut d'absorption des graisses, des protéines, des hydrates de carbone, des sels minéraux et de l'eau par la muqueuse de l'intestin grêle.

Les syndromes de malabsorption peuvent être liés à (1) une **digestion anormale des graisses et des protéines** par les enzymes pancréatiques (pancréatite ou mucoviscidose) ou une **absence de solubilisation des graisses par une sécrétion biliaire défectueuse** (maladie hépatique ou obstacle au passage de la bile dans le duodénum) ; (2) des **anomalies enzymatiques au niveau de la bordure en brosse**, où les disaccharidases et les peptidases ne peuvent hydrolyser les hydrates de carbone (intolérance au lactose) et les protéines, respectivement et (3) un **défaut du transport transépithélial effectué par les entérocytes.**

Les syndromes de malabsorption affectent plusieurs appareils organiques. Une **anémie** survient lorsque la vitamine B_{12}, le fer et d'autres co-facteurs ne peuvent être absorbés. On observe des altérations de l'appareil musculaire squelettique en cas de

Figure 16-18

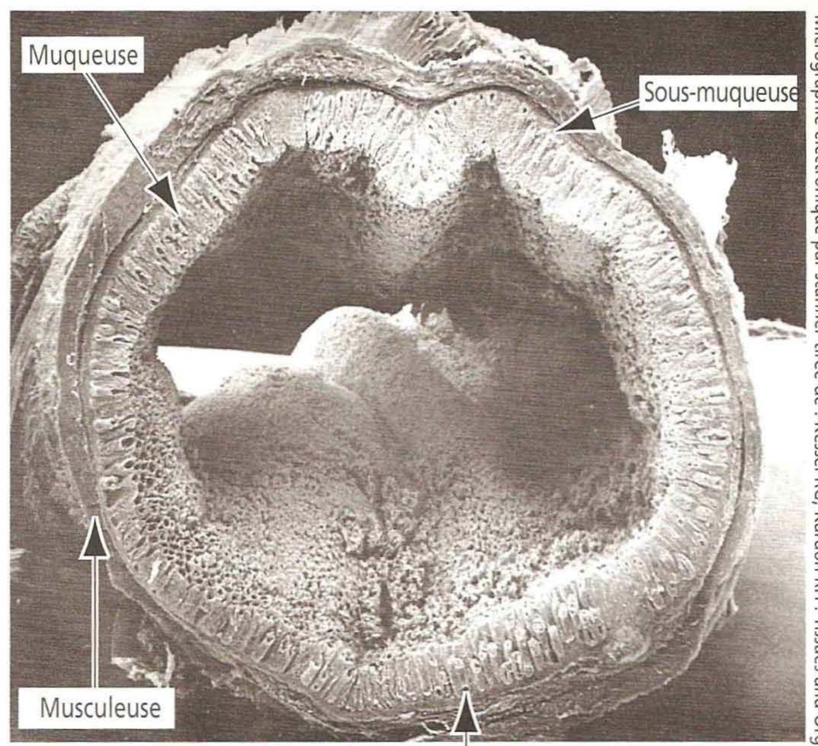
Le gros intestin

Le gros intestin

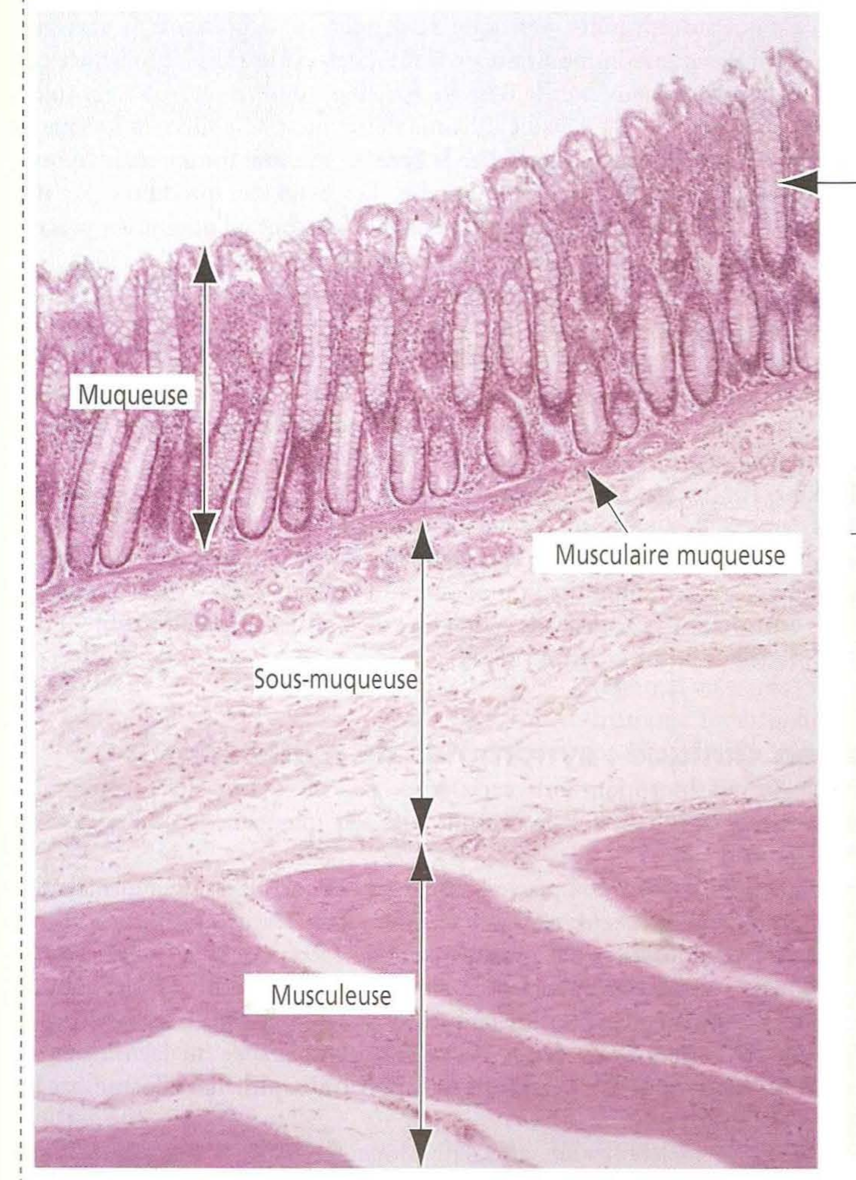
Les couches du gros intestin sont identiques à celles de l'intestin grêle : muqueuse, sous-muqueuse, musculeuse et séreuse.

La **principale fonction de la muqueuse** est l'absorption d'eau, de sodium, de vitamines et de sels minéraux. Le transport du sodium est actif (énergie-dépendant), ce qui provoque un mouvement d'eau selon un gradient osmotique. À terme, le chyme liquide pénétrant dans le côlon est concentré en fèces semi-solides. Du potassium et du bicarbonate sont sécrétés dans la lumière du côlon.

La capacité d'absorption du côlon favorise le captage de nombreuses substances incluant les sédatifs, les anesthésiques et les stéroïdes. Cette propriété est d'une grande importance thérapeutique lorsqu'un médicament ne peut être administré per os (en cas de vomissements, par exemple).



Micrographie électronique par scanner tirée de : Kessel RG, Kardon RH : Tissues and Organs. New York, WH Freeman, 1979.



Les glandes tubulaires, ou cryptes de Lieberkühn, sont orientées perpendiculairement au grand axe du côlon, sont plus profondes que celles de l'intestin grêle et contiennent une grande proportion de cellules caliciformes.

La muqueuse du gros intestin

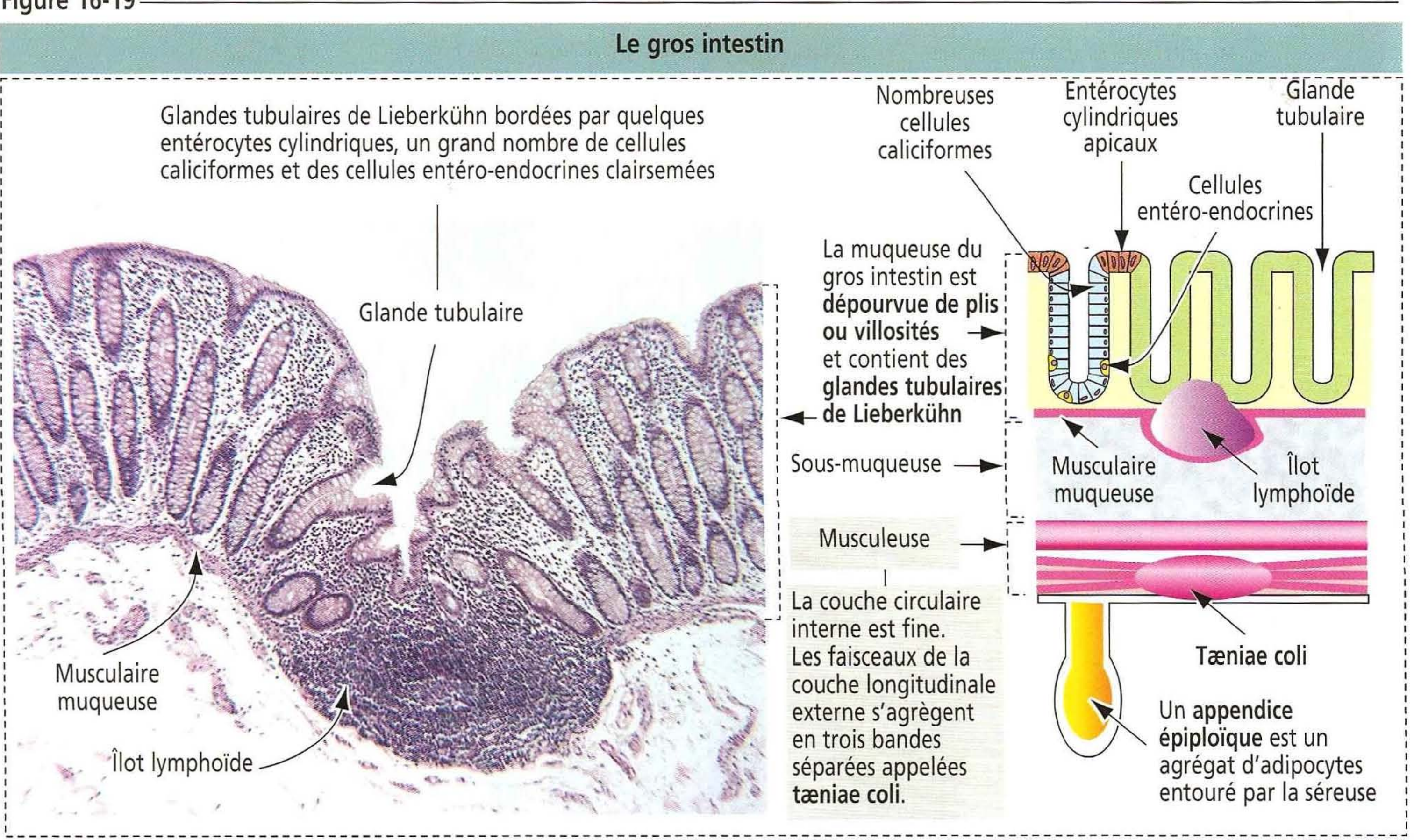
La muqueuse du côlon est dépourvue de plis et de villosités.

On trouve quatre types de cellules dans l'épithélium de la surface et des glandes tubulaires :
1. Des cellules absorbantes cylindriques simples munies de microvillosités apicales (plateau strié apical).
2. Des cellules caliciformes prédominantes.
3. Des cellules souches à la base des glandes tubulaires de Lieberkühn, qui donnent naissance aux cellules absorbantes et aux cellules caliciformes.
4. Des cellules entéro-endocrines.

Les glandes tubulaires intestinales sont plus longues que celles de l'intestin grêle (0,4-0,6 mm).

On peut observer des îlots lymphoïdes dans le chorion, juste en dessous de la musculaire muqueuse, s'étendant dans la sous-muqueuse.

Figure 16-19



défaut d'absorption des protéines, du calcium et de la vitamine D. La **diarrhée** est un signe clinique caractéristique des syndromes de malabsorption.

Gros intestin

Le gros intestin est formé de plusieurs segments successifs : (1) le **cæcum**, à partir duquel naît l'appendice ; (2) le **côlon ascendant**, **transverse** et **descendant** ; (3) le **côlon sigmoïde** ; (4) le **rectum** et (5) l'**anus.**

On n'observe plus de plis circulaires ni de villosités intestinales à partir de la valvule iléo-cæcale. La muqueuse colique se caractérise par les nombreux orifices de **glandes tubulaires** rectilignes ou **cryptes de Lieberkühn** (Figure 16-18).

Le revêtement des glandes tubulaires du côlon est constitué des éléments suivants (Figures 16-19 et 16-20) :

1. Un **épithélium superficiel cylindrique simple** formé par des **entérocytes** absorbants et des **cellules caliciformes.** Les entérocytes possèdent de **courtes microvillosités apicales** et participent au **transport des ions et de l'eau.** Toutes les régions du côlon absorbent des ions Na^+ et Cl^-, processus facilité par l'existence de canaux de la membrane plasmique régulés par les minéralocorticoïdes. L'aldostérone augmente le nombre de canaux à Na^+ et l'absorption du Na^+. Les ions Na^+ ayant pénétré dans les entérocytes en sont expulsés par une pompe à Na^+. Les cellules caliciformes sécrètent du mucus pour lubrifier la surface de la muqueuse et servir de barrière protectrice.
2. Un **épithélium glandulaire**, bordant les glandes ou cryptes de Lieberkühn, comprenant des entérocytes et une majorité de cellules caliciformes, des cellules souches et des **cellules entéro-endocrines** clairsemées. On peut trouver des cellules de Paneth au niveau du cæcum.

On observe également un chorion et une musculaire muqueuse, ainsi que des **îlots lymphoïdes** pénétrant dans la sous-muqueuse. Cette dernière est dépourvue de glandes.

La musculeuse possède une caractéristique spécifique : les faisceaux de sa couche longitudinale externe fusionnent pour former le **tæniae coli.** Le tæniae coli est constitué de trois bandes rubanées, d'1 cm de large chacune, orientées longitudinalement. La contraction du tæniae coli et de la couche musculaire circulaire dessine des segmentations coliques appelées **haustrations.**

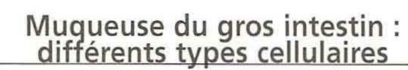
La séreuse présente des poches de tissu adipeux, les **appendices épiploïques**, caractéristiques du côlon comme les haustrations.

Figure 16-20

Différents types cellulaires des glandes du gros intestin









Muqueuse du gros intestin : différents types cellulaires

La muqueuse du gros intestin est constituée de glandes tubulaires rectilignes plus longues que celles de l'intestin grêle. **On n'observe ni plissement, ni villosités au niveau du gros intestin.**

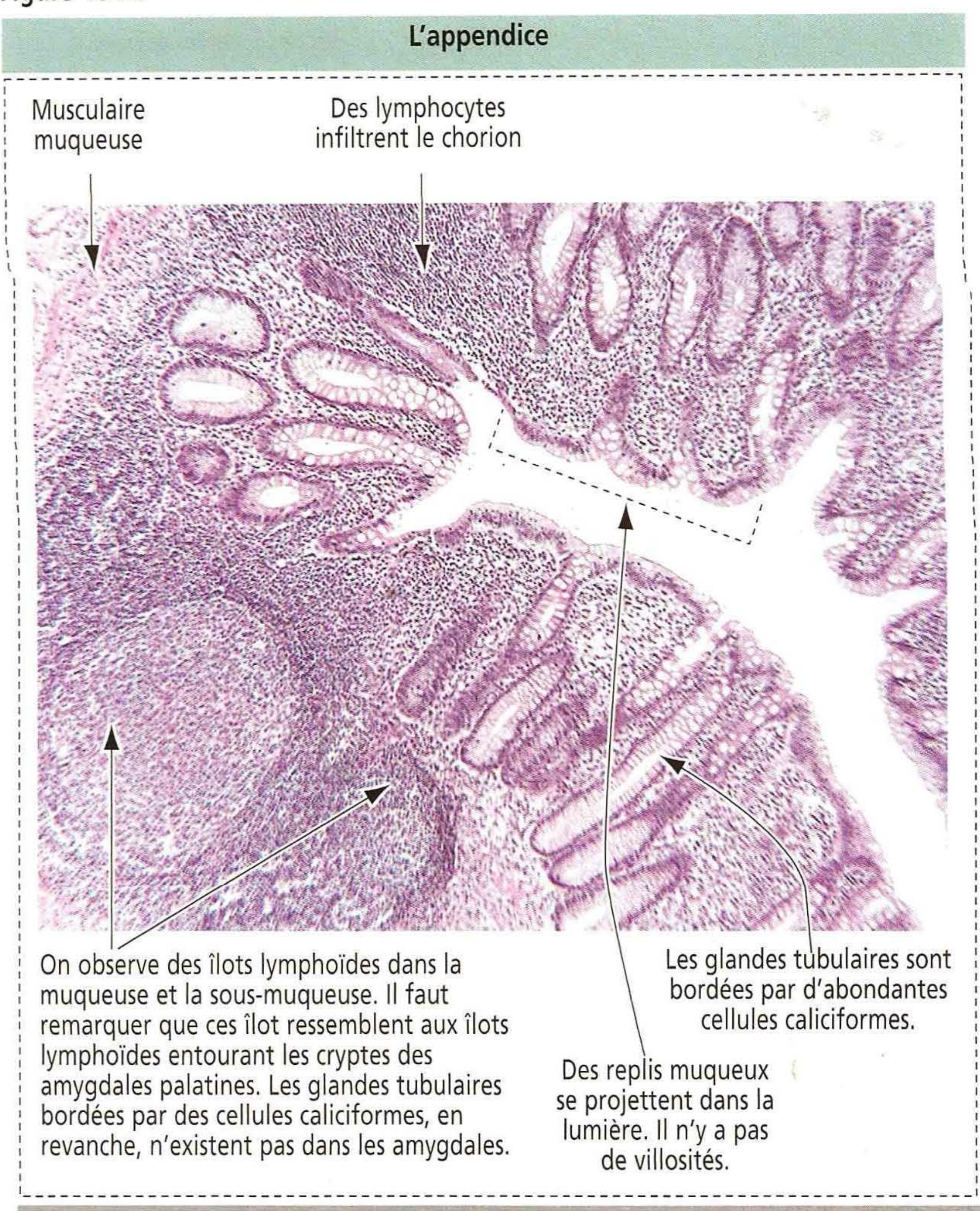
1 Les glandes sont bordées par **des entérocytes absorbants cylindriques** situés dans la partie supérieure de la glande. Les **cellules caliciformes** représentent le type cellulaire prédominant et sont plus nombreuses dans les segments distaux du gros intestin.

2 Le domaine apical des cellules cylindriques absorbantes est hérissé de **microvillosités** plus courtes que celles des entérocytes de l'intestin grêle.

3 On observe des **cellules entéro-endocrines** clairsemées. **Il n'y a pas de cellules de Paneth dans le gros intestin.**

Figure 16-21

L'appendice



L'**appendice** (Figure 16-21) est un diverticule du cæcum et possède des couches analogues à celles du gros intestin. L'appendice est caractérisé par la présence de **tissu lymphoïde** sous forme de multiples îlots lymphoïdes et de **lymphocytes** infiltrant le chorion.

Les îlots lymphoïdes, qui s'étendent dans la muqueuse et la sous-muqueuse, interrompent la continuité de la musculaire muqueuse.

Le **rectum**, segment terminal du tube digestif, fait suite au côlon sigmoïde. Le rectum est constitué de deux parties : (1) la partie supérieure, ou rectum proprement dit, et (2) la partie inférieure, ou canal anal.

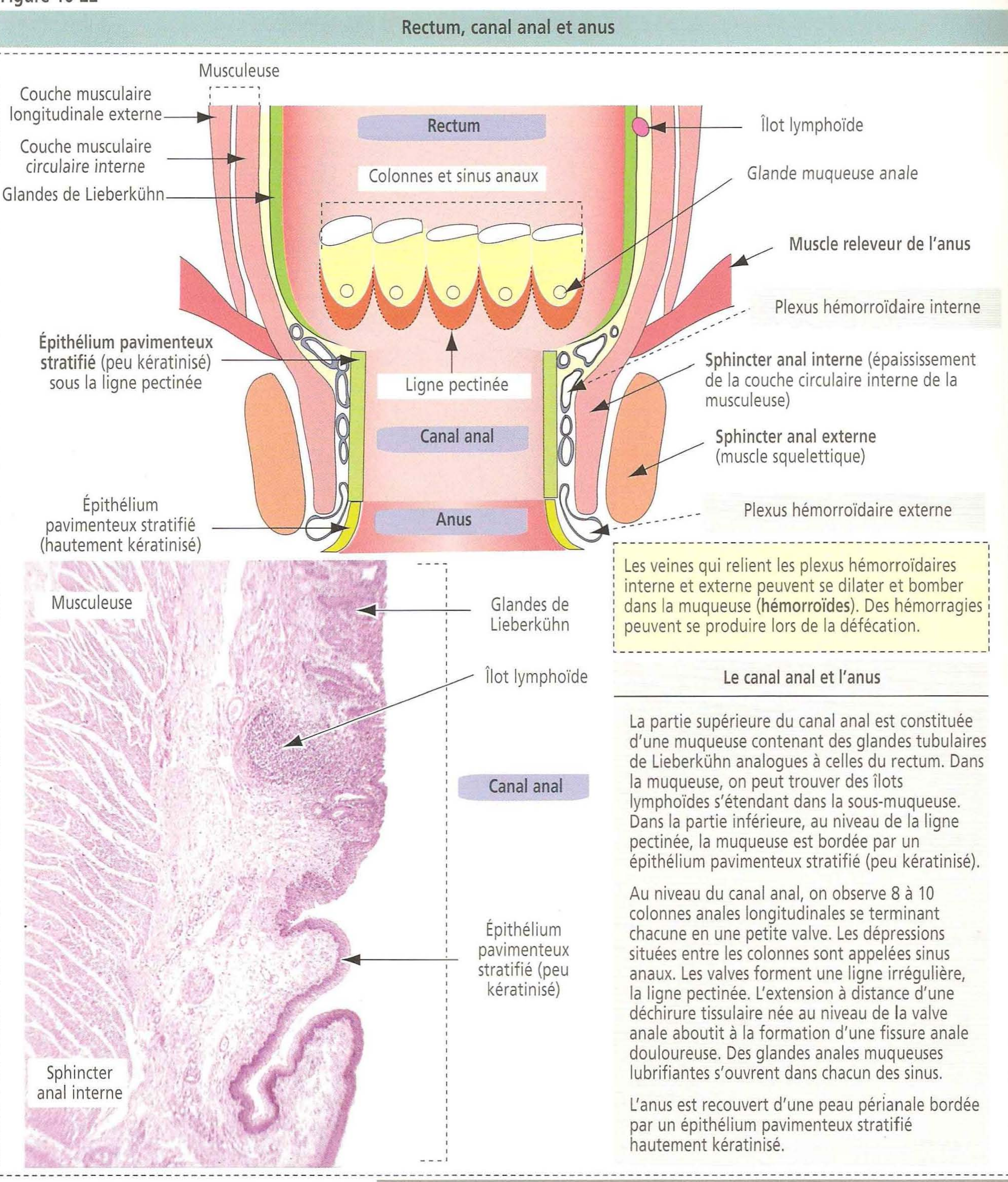
Dans le rectum, la muqueuse est plus épaisse, avec des veines proéminentes, et les cryptes de Lieberkühn, bordées par des cellules caliciformes majoritaires, sont plus longues (0,7 mm) que dans l'intestin grêle. Au niveau du canal anal, les cryptes disparaissent progressivement et la séreuse est remplacée par une adventice.

Le **canal anal** s'étend de la jonction anorectale à l'anus (Figure 16-22). La muqueuse du canal anal est caractérisée par 8 à 10 **colonnes anales** (n.d.t. : ou colonnes de Morgagni) longitudinales. La base des colonnes anales constitue la **ligne pectinée**. Les colonnes anales sont reliées entre elles au niveau de leur bases par des **valves** correspondant à des plis transversaux de la muqueuse. Derrière les valves, on observe de petites poches, appelées **sinus anaux** ou cryptes anales. Des **glandes muqueuses anales** s'ouvrent dans chaque sinus.

Les valves et les sinus empêchent un écoulement à travers l'anus. Lorsque le canal est distendu par les fèces, les colonnes, les sinus et les valves s'aplatissent, et du mucus est libéré pour lubrifier le passage des fèces.

Figure 16-22

Rectum, canal anal et anus



Les veines qui relient les plexus hémorroïdaires interne et externe peuvent se dilater et bomber dans la muqueuse (**hémorroïdes**). Des hémorragies peuvent se produire lors de la défécation.

Le canal anal et l'anus

La partie supérieure du canal anal est constituée d'une muqueuse contenant des glandes tubulaires de Lieberkühn analogues à celles du rectum. Dans la muqueuse, on peut trouver des îlots lymphoïdes s'étendant dans la sous-muqueuse. Dans la partie inférieure, au niveau de la ligne pectinée, la muqueuse est bordée par un épithélium pavimenteux stratifié (peu kératinisé).

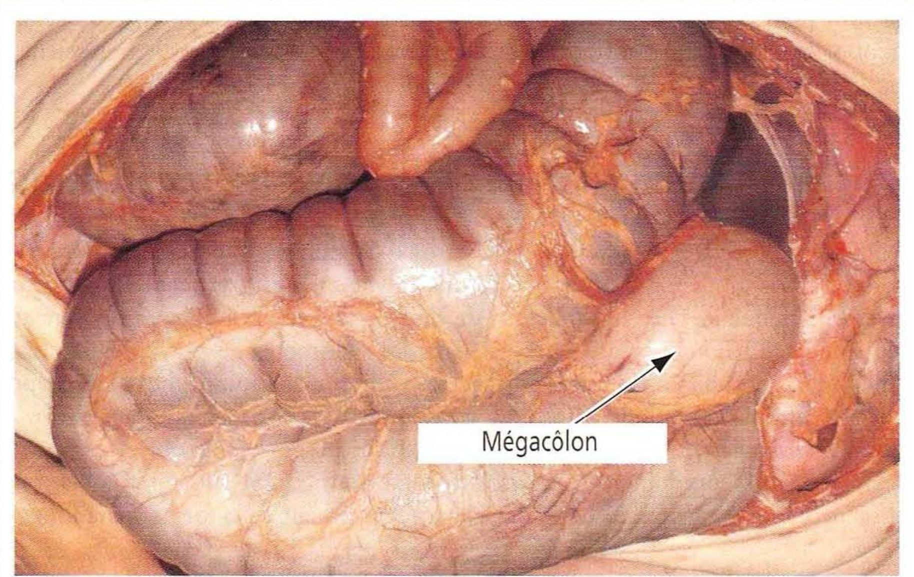
Au niveau du canal anal, on observe 8 à 10 colonnes anales longitudinales se terminant chacune en une petite valve. Les dépressions situées entre les colonnes sont appelées sinus anaux. Les valves forment une ligne irrégulière, la ligne pectinée. L'extension à distance d'une déchirure tissulaire née au niveau de la valve anale aboutit à la formation d'une fissure anale douloureuse. Des glandes anales muqueuses lubrifiantes s'ouvrent dans chacun des sinus.

L'anus est recouvert d'une peau périanale bordée par un épithélium pavimenteux stratifié hautement kératinisé.

Au-delà de la ligne pectinée, l'épithélium cylindrique simple de la muqueuse rectale est remplacé par un **épithélium pavimenteux stratifié**. Au niveau de l'anus, **la couche circulaire interne de muscle lisse s'épaissit pour former le sphincter anal interne**. La couche musculaire lisse longitudinale s'étend sur le sphincter et s'attache au tissu conjonctif. Sous cette zone, on observe dans l'épithélium pavimenteux quelques glandes sébacées et sudoripares (les **glandes périanales** analogues aux glandes sudoripares axillaires). Le **sphincter anal externe**, formé par du **muscle squelettique**, s'étend à l'intérieur du muscle releveur de l'anus et joue également un rôle de sphincter.

Figure 16-23

Maladie de Hirschsprung (mégacôlon congénital)



Photographie tirée de Cooke RA, Stewart B : Anatomical Pathology. New York, Churchill Livingstone, 1995.

Défaut de migration et de développement des cellules de la crête neurale : maladie de Hirschsprung

La maladie de Hirschsprung (ou mégacôlon congénital) résulte de mutations d'un à quatre gènes distincts empêchant la migration et la différenciation de cellules de la crête neurale en neurones du système nerveux entérique.

Les gènes mutés codent pour des récepteurs membranaires cellulaires **réarrangés au cours de la transfection** (RET) et pour l'**endothéline B** (EDNRB) et son ligand, l'**endothéline 3** (EDN3).

Certains sujets atteints par des mutations de l'EDNRB ou de l'EDN3 présentent des **anomalies mélanocytaires**, comme des taches dépigmentées ou une chute des cheveux. Cette maladie est appelée **syndrome de Waardenburg-Shah.**

Application clinique : maladie de Hirschsprung (mégacôlon congénital)

Nous avons vu dans le Chapitre 8, Tissu nerveux, qu'au cours de la formation du tube neural, les cellules de la crête neurale migrent à partir du neuroépithélium, selon des voies définies, vers les tissus où elles se différencient en types cellulaires variés. L'une des destinations des cellules de la crête neurale est le tube digestif où elles forment le système nerveux entérique.

Nous avons déjà vu également que le système nerveux entérique contrôle partiellement et coordonne les mouvements normaux du tube digestif facilitant la digestion et le transport du bol alimentaire. Le gros intestin, comme le reste du tube digestif, est innervé par le système nerveux entérique qui reçoit des influx de nerfs extrinsèques parasympathiques et sympathiques et de récepteurs situés à l'intérieur du gros intestin. Le plexus myentérique est concentré sous le tæniae coli.

Les **contractions segmentaires** s'effectuant de haut en bas déplacent le bol alimentaire sur de courtes distances. Le matériel passe d'un état liquide à un état semi-solide en atteignant le côlon descendant et le sigmoïde. Le rectum est habituellement vide mais se remplit finalement de façon intermittente. La contraction du sphincter anal interne ferme le canal anal. La défécation survient lorsque le sphincter se relâche au cours du **réflexe rectosphinctérien** provoqué par la distension du rectum.

Le ralentissement du transit à travers le côlon peut aboutir à une **constipation** sévère. On observe une forme pathologique de constipation dans la **maladie de** Hirschsprung (**mégacôlon congénital**) due à l'**absence de système nerveux entérique dans un segment du côlon distal** (Figure 16-23). Cette situation, appelée **aganglionose**, résulte de l'**arrêt de la migration des cellules de la crête neurale**, précurseurs des cellules ganglionnaires intrapariétales des plexus de Meissner et d'Auerbach.

L'aganglionose est due à des mutations affectant le gène **réarrangé au cours de la transfection** (*rearranged during transfection*, *RET*) ou le récepteur de membrane cellulaire **endothéline B** ou son ligand, l'**endothéline 3** (voir Figure 16-23). Le gène *RET* code pour un **récepteur de type tyrosine-kinase** nécessaire à la migration des cellules de la crête neurale dans les segments distaux du gros intestin et à leur différenciation en neurones du système nerveux entérique.

Le segment dépourvu de ganglions nerveux contracté en permanence ne permet pas le passage du contenu digestif. Une augmentation du tonus musculaire du segment proximal se traduit par sa dilatation, générant ainsi un mégacôlon ou un mégarectum.

Cette situation s'observe rapidement après la naissance lorsque l'abdomen de l'enfant devient distendu et qu'une petite partie du méconium est éliminée.

Le diagnostic est confirmé par une biopsie de la muqueuse et de la sous-muqueuse du rectum montrant des faisceaux nerveux épais et irréguliers et l'absence de cellules ganglionnaires. L'ablation chirurgicale du segment de côlon affecté est le traitement de choix.

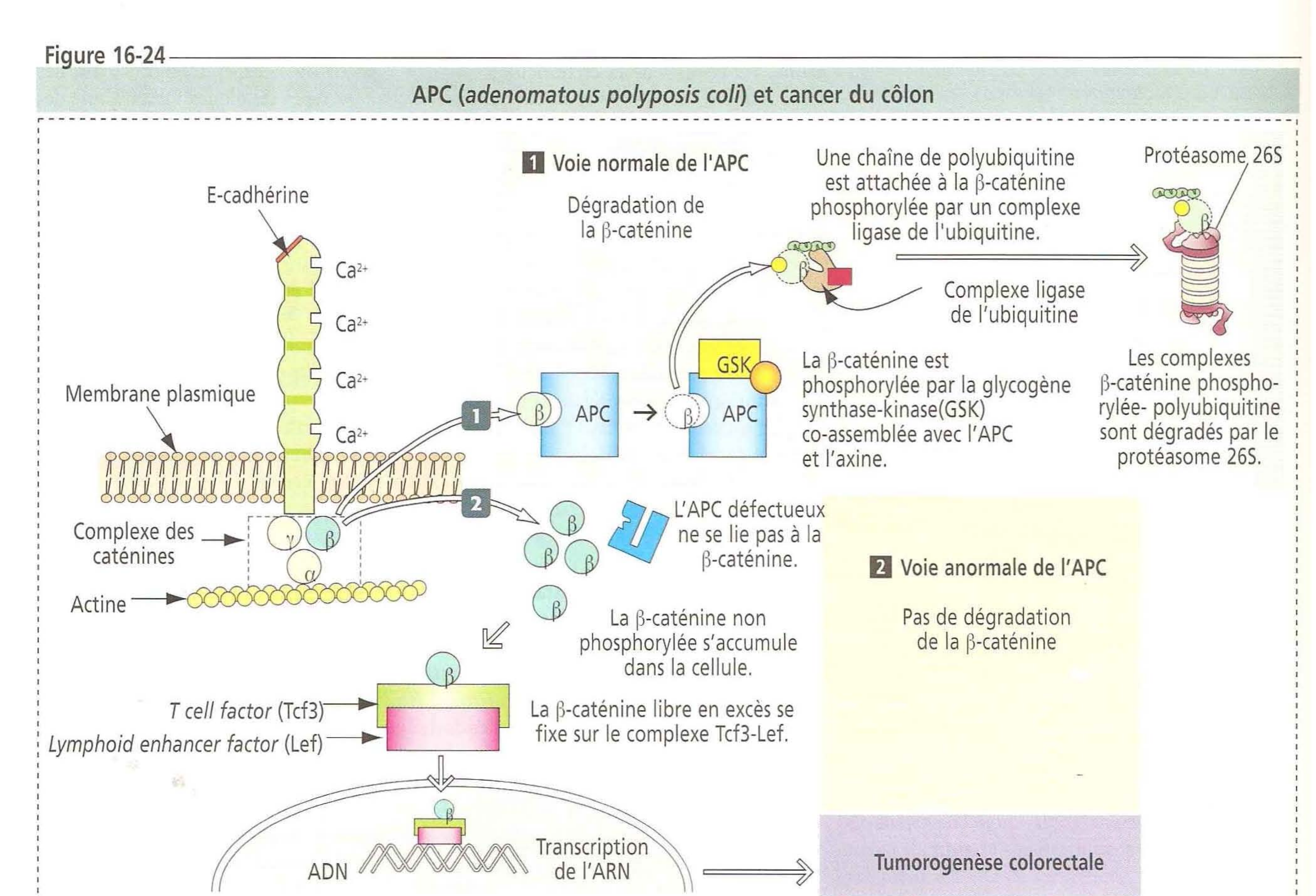
Application clinique : gène de la polypose familiale et carcinogenèse colorectale

Les tumeurs colorectales se développent à partir d'un polype, une masse tumorale qui fait saillie dans la lumière de l'intestin. Certains polypes ne sont pas néoplasiques et sont relativement fréquents chez les individus de plus de 60 ans. Les polypes peuvent être présents en grand nombre (100 ou plus) dans les syndromes de polyposes familiales comme la polypose adénomateuse familiale et le syndrome de Peutz-Jeghers. La polypose familiale résulte de mutations autosomiques dominantes, en particulier au niveau du gène *APC* (*adenomatous polyposis coli*). Des mutations du gène *APC* ont été retrouvées dans 85 % des tumeurs coliques, montrant, comme pour le gène *Rb* du rétinoblastome, que le gène hérité est aussi important dans le développement de la forme sporadique du cancer.

Le gène *APC* code pour une **protéine APC** ayant une affinité de liaison pour les microtubules et la **β-caténine**, une molécule associée à un complexe caténine lié à l'E-cadhérine (voir les détails dans le Chapitre 1, Épithélium) et faisant également partie des complexes de transcription nucléaires.

Lorsque la β-caténine n'entre pas dans le complexe des caténines α, β et γ, la β-caténine libre interagit avec des protéines de liaison à l'ADN d'une famille de facteurs de transcription protéiques appelés *T cell factor-lymphoid enhancer factor* (Tcf3-Lef) pour former un complexe transactivateur qui stimule la transcription de gènes cibles immédiats (Figure 16-24).

Figure 16-24



Lorsque la β-caténine se fixe au complexe **glycogène synthase-kinase** (GSK)-axine-APC, elle est phosphorylée par la GSK. Sous cette forme, la **β-caténine phosphorylée** est reconnue par le **complexe ligase de l'ubiquitine** qui catalyse l'attachement de chaînes de polyubiquitine sur la β-caténine phosphorylée. Les conjugués de polyubiquitine et de β-caténine sont rapidement dégradés par le **protéasome 26S**. L'absence de β-caténine inactive la voie β-caténine-Tcf3-Lef. Une mutation du gène *APC* entraîne la formation d'une protéine anormale qui réduit les contacts intercellulaires et augmente la quantité de β-caténine disponible. Le gène *APC* est essentiellement un gène suppresseur de tumeur.

Le gène *APC* est également un important régulateur de la **voie Wnt**, un système de signalisation s'exprimant au cours du développement précoce et de l'embryogenèse (voir Chapitre 3, Signalisation cellulaire).

Le **carcinome colique héréditaire sans polypose** (HNPCC) est une forme héréditaire de cancer colorectal provoquée par des mutations des gènes impliqués dans la réparation des mésappariements de l'ADN. L'HNPCC est un exemple de syndrome cancéreux dû à des mutations s'exprimant au niveau des **protéines de réparation de l'ADN**.

Les patients atteints d'HNPCC ne développent pas le très grand nombre de polypes typiques du syndrome de polypose familiale mais il est fréquent d'observer quelques polypes chez les porteurs du gène muté.

17. GLANDES EXOCRINES DU TUBE DIGESTIF, FOIE ET VOIES BILIAIRES

Les glandes exocrines du tube digestif ont des fonctions de **lubrification**, de **protection**, de **digestion** et d'**absorption** faisant intervenir leurs produits sécrétoires libérés dans la cavité buccale et le duodénum.

Ce sont essentiellement :

1. Les **glandes salivaires principales** (glandes parotides, sous-maxillaires et sublinguales), associées à la cavité buccale par l'intermédiaire de canaux excréteurs indépendants. Les **glandes salivaires accessoires** sont de courts tubules ramifiés et se répartissent dans la cavité buccale et la langue où elles contribuent à la production de la **salive**, produit de sécrétion des glandes salivaires.

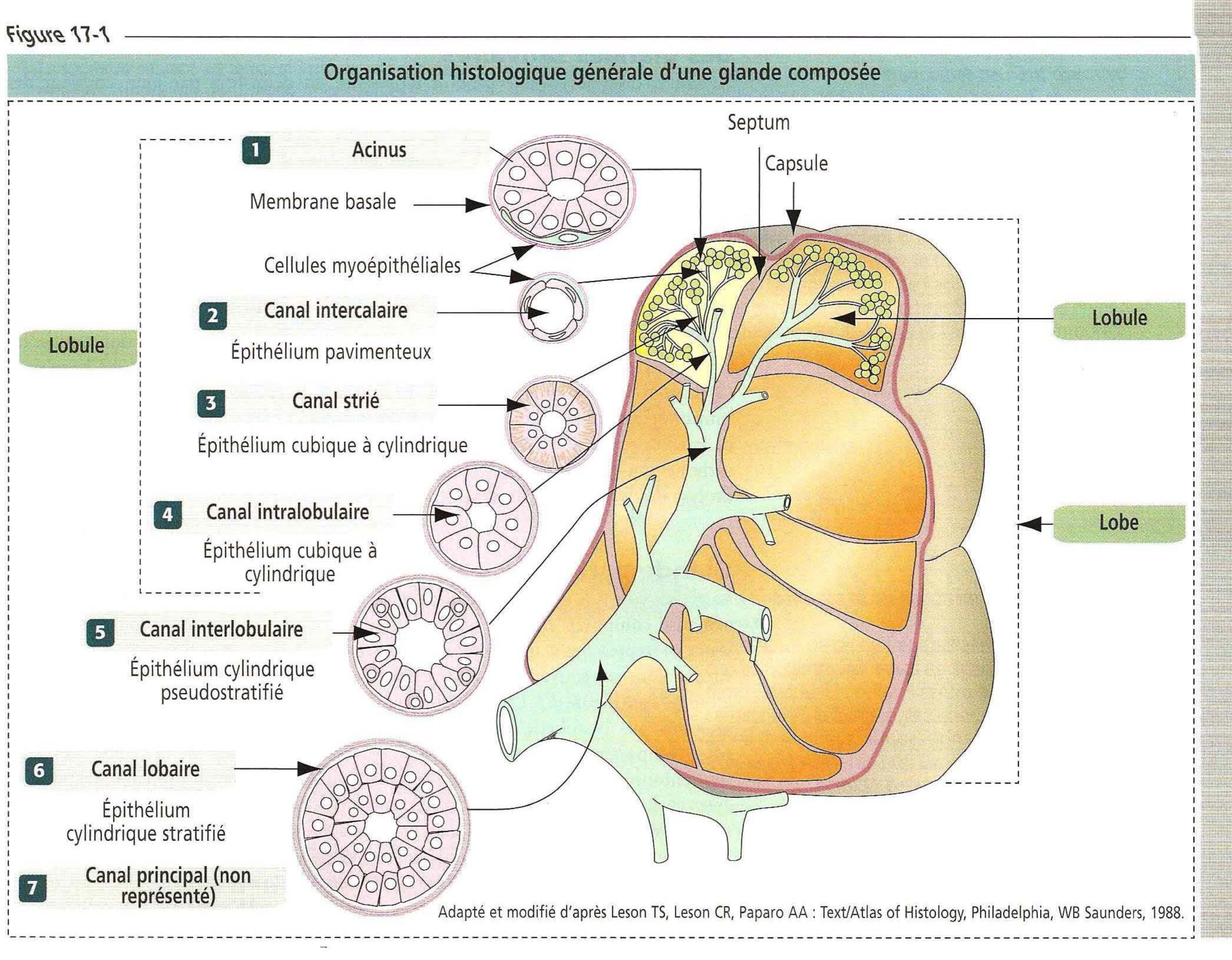
2. Le **pancréas exocrine** sécrète un produit à la fois aqueux et enzymatique se drainant dans le duodénum. La fonction endocrine du pancréas (représentée par les îlots de Langerhans) est décrite dans le Chapitre 19, Système endocrinien.

3. Le **foie**, glande à la fois endocrine et exocrine, possède un large accès à la circulation sanguine et libère de la **bile** dans le duodénum. La bile est un mélange complexe de composants organiques et inorganiques permettant l'absorption des graisses par l'intestin grêle.

La structure et la fonction de la **vésicule biliaire** sont étudiées à la fin de la partie consacrée au foie.

Figure 17-1

Organisation histologique générale d'une glande composée



Adapté et modifié d'après Leson TS, Leson CR, Paparo AA : Text/Atlas of Histology, Philadelphia, WB Saunders, 1988.

Principales caractéristiques de la classification des glandes exocrines

1. En fonction de la **structure de leur canal excréteur**, les glandes se divisent en glandes **simples** (canal non ramifié) et **composées** (canal ramifié).
2. Selon la structure des unités sécrétoires, les glandes se classent en glandes **tubuleuses** ou **acineuses (alvéolaires)**.
3. En fonction du **produit sécrétoire**, les glandes sont **séreuses** lorsqu'elles sécrètent un fluide aqueux ou **muqueuses** lorsque leur sécrétion est épaisse et riche en glycoprotéines.
4. Selon le **mécanisme de sécrétion**, les glandes peuvent être **mérocrines** lorsque le produit est libéré par exocytose (pancréas, par exemple). Dans les glandes **holocrines**, l'ensemble de la cellule est le produit sécrétoire (glandes sébacées, par exemple). Une glande **apocrine** libère son produit en même temps qu'une petite quantité de cytoplasme apical de la cellule sécrétoire (glande mammaire, par exemple).

Système canalaire ramifié d'une glande salivaire

Nous commencerons la discussion en étudiant l'organisation générale d'une glande salivaire, en particulier ses canaux ramifiés.

Le produit de sécrétion d'un acinus se draine successivement dans les structures suivantes (Figures 17-1 et 17-2) :

1. Un **canal intercalaire** (bordé par un **épithélium pavimenteux bas à cubique**). C'est dans la glande parotide que le canal intercalaire est le plus long.
2. Un **canal strié** (segment bordé par des **cellules épithéliales cubiques à cylindriques** dont les **replis basaux** hébergent de nombreuses mitochondries). Le canal strié est bien développé dans la glande sous-maxillaire. L'épithélium du canal strié participe au transport des ions et de l'eau, et sécrète la kallicréine. Les canaux intercalaire et strié sont peu développés dans la glande sub-linguale.
3. Un **canal excréteur** (bordé par un **épithélium cubique à cylindrique**).

Les segments canalaires intercalaire et strié sont situés à **l'intérieur du lobule**, inclus dans des septa de tissu conjonctif. Plusieurs canaux intercalaires convergent pour former un canal strié. Le canal strié se prolonge par le canal excréteur situé **à l'extérieur du lobule**, entre deux lobules adjacents. Ainsi, le canal excréteur représente le **segment interlobulaire** du système canalaire ramifié. Un **canal interlobulaire** est bordé par un **épithélium cylindrique pseudostratifié**.

Les canaux interlobulaires convergent pour former un **canal lobaire**. Les canaux lobaires rejoignent le **canal principal** qui s'ouvre dans la cavité buccale. Le canal principal est l'un des rares sites de l'organisme bordés par un **épithélium cylindrique stratifié**.

Les **glandes parotides**, **sous-maxillaires** et **sub-linguales** sont des glandes **tubulo-acineuses composées**. Leurs canaux excréteurs s'ouvrent dans la cavité buccale.

La salive est le principal produit de sécrétion des glandes salivaires

La salive, dont le volume produit représente un demi-litre par jour, contient des protéines, des glycoprotéines (mucus), des ions, de l'eau et des immunoglobulines A (IgA) (Figure 17-3). Les glandes sous-maxillaires produisent environ 70 % de la salive. Les parotides en produisent 25 % et sécrètent une salive riche en amylase. La production de la salive est sous le contrôle du système nerveux autonome. Lorsqu'il est stimulé, le système parasympathique induit la sécrétion d'une salive riche en eau ; le système sympathique stimule la sécrétion d'une salive riche en protéines.

Le mucus et l'eau de la salive **lubrifient** la muqueuse de la langue, des joues et des lèvres au cours de la parole et de la déglutition, dissolvent les aliments pour permettre aux bourgeons du goût d'exercer leur fonction et humidifient la nourriture pour faciliter sa déglutition. Le rôle **protecteur** de la salive dépend de la fonction antibactérienne de trois de ses constituants : (1) le **lysozyme**, qui attaque la paroi des bactéries ; (2) la **lactoferrine** qui chélate le fer nécessaire à la croissance bactérienne et (3) les **immunoglobulines A** qui neutralisent les bactéries et les virus. La fonction digestive de la salive repose sur (1) une **amylase** (ptyaline) qui initie la digestion des hydrates de carbone (amidon) dans la cavité buccale et (2) une **lipase** linguale qui participe à l'hydrolyse des lipides alimentaires.

Glande parotide

La glande parotide est la glande salivaire la plus volumineuse. C'est une **glande tubulo-acineuse composée** entourée par une capsule de tissu conjonctif d'où naissent des **septa** — représentant un composant du **stroma**, le tissu de soutien de la glande. Le stroma contient souvent des adipocytes. Les septa divisent la glande en lobes et en lobules (voir Figure 17-1). Les septa fournissent également un support aux vaisseaux sanguins, aux lymphatiques et aux nerfs en leur donnant accès aux acini, les principaux composants du **parenchyme** — constituant fonctionnel de la glande. Les acini sont entourés d'un tissu conjonctif réticulaire, d'un riche réseau capillaire, de plasmocytes et de lymphocytes. Les acini sont principalement constitués de **cellules séreuses sécrétoires** et sont, de ce fait, classés dans les **acini séreux**.

Chaque acinus séreux est bordé par des cellules pyramidales dont le noyau est en position basale. Comme dans toutes les cellules produisant des protéines, un réticulum endoplasmique rugueux proéminent occupe la région basale des cellules. On observe des granules sécrétoires dans leur région apicale (Figure 17-4).

Figure 17-2

Organisation générale des glandes salivaires et du pancréas

Glande sous-maxillaire — Acinus mixte

Glande sub-linguale — Acinus muqueux

Glande parotide — Acinus séreux

Demi-lune séreuse

Cellule myoépithéliale

Canalicules sécrétoires

Lame basale

IgA

Plasmocytes

Espace interlobulaire

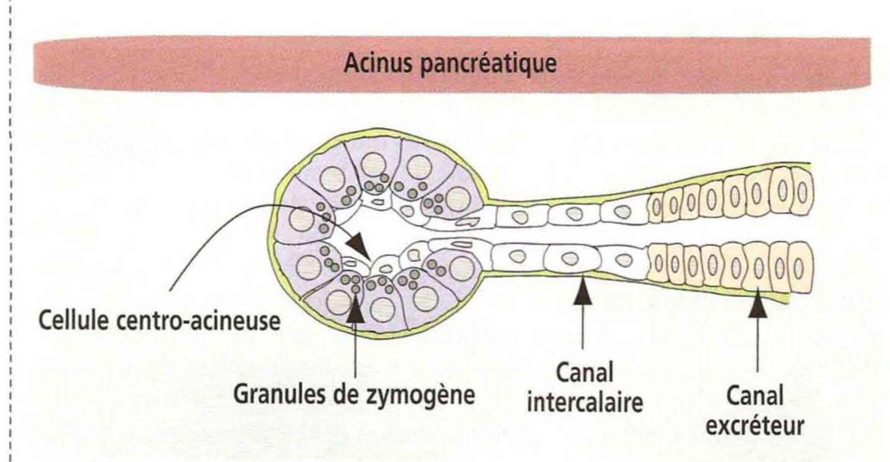
On trouve de nombreux plasmocytes dans le tissu conjonctif entourant les acini. Les plasmocytes de la glande parotide sécrètent des IgA qui se fixent sur la pièce sécrétoire insérée dans la membrane plasmique des cellules épithéliales acineuses, intercalaires et striées. Après transcytose, les IgA sont libérées dans la lumière de l'acinus sous forme d'IgA sécrétoires résistantes à la protéolyse.

La sécrétion de l'acinus pénètre dans le **canal intercalaire**, bordé par un épithélium cubique. Des cellules myoépithéliales sont également associées au canal intercalaire. **Les canaux intercalaires sont plus longs dans la glande parotide**. Plusieurs canaux intercalaires se rejoignent pour former le canal strié. Les **canaux intercalaires** et **les canaux striés s'observent à l'intérieur d'un lobule**.

Le segment suivant est le **canal strié**, bordé par des cellules cylindriques dont les striations basales correspondent aux **mitochondries** alignées verticalement, hébergées dans les profonds replis de la membrane plasmique basale. **Cet épithélium est impliqué dans le transport de l'eau et des ions**. Les canaux striés sont bien développés dans les glandes sous-maxillaires et parotides.

À la suite du canal strié, on trouve le **canal excréteur** bordé, à son origine, d'un épithélium *cylindrique simple* puis d'un épithélium cylindrique pseudostratifié. **Le canal excréteur est situé à l'extérieur d'un lobule (et donc de siège interlobulaire)**. Plusieurs canaux excréteurs se drainent dans un canal interlobaire plus large situé dans le tissu conjonctif séparant les lobes. Les canaux interlobaires se drainent dans le canal principal, bordé par un épithélium cylindrique stratifié.

Les acini des glandes salivaires contiennent des **cellules séreuses** et des **cellules muqueuses**. La **glande parotide** n'est constituée que d'acini séreux tandis que les **glandes sous-maxillaires** et **sub-linguales** contiennent les deux types cellulaires. Dans la glande sous-maxillaire, les cellules séreuses prédominent. Dans la glande sub-linguale, ce sont les cellules muqueuses qui sont les plus nombreuses.
Des cellules séreuses et muqueuses peuvent coexister dans un même acinus : les cellules séreuses se répartissent dans le fond de l'acinus, formant une structure en croissant (appelée **demi-lune séreuse**) engainant les cellules muqueuses situées plus près de l'ouverture de l'acinus dans le canal intercalaire. Dans les acini mixtes, la lumière s'insinue en profondeur entre les cellules séreuses formant des **canalicules sécrétoires intercellulaires** permettant le transport des sécrétions séreuses. La face externe de l'acinus est entourée par des **cellules myoépithéliales** contractiles disposées en panier. Les cellules myoépithéliales et l'acinus sont entourés d'une lame basale.



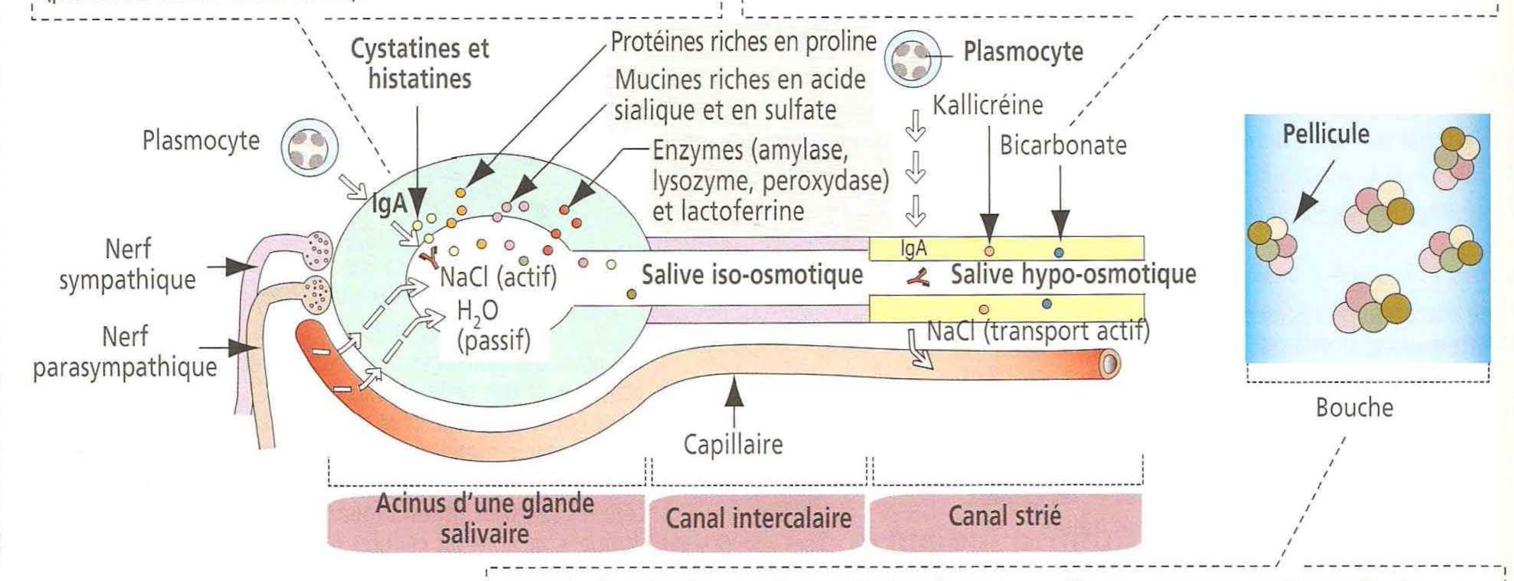
Dans le pancréas exocrine, on ne trouve que des acini séreux.
La présence de cellules épithéliales pavimenteuses à cubiques **centro-acineuses** est spécifique de l'acinus pancréatique. Les cellules centro-acineuses sont en contact avec la lumière de l'acinus et le domaine apical des cellules séreuses acineuses est en continuité avec le canal intercalaire. Les cellules centro-acineuses peuvent être considérées comme le segment intra-acineux du canal intercalaire.
Il n'y a ni canaux striés, ni cellules myoépithéliales dans le pancréas exocrine.

Figure 17-3

Aspects fonctionnels d'une glande salivaire

À partir des capillaires sanguins environnants, les **cellules acineuses** pompent activement du Na^+ et du Cl^- et permettent le libre passage de l'eau, entraînant la formation d'une salive primaire isotonique. Les **cellules muqueuses** libèrent des mucines. Les **cellules séreuses** sécrètent plusieurs protéines incluant des protéines riches en proline (qui seront modifiées dans le canal strié par l'enzyme kallicréine), des enzymes (amylases, peroxydases, lysozyme), de la lactoferrine, des cystatines (protéines riches en cystéine) et des histatines (protéines riches en histidine).

Dans le **canal strié**, le Na^+ et le Cl^- sont activement réabsorbés et la salive devient hypo-osmotique. La **kallicréine**, une sérine-protéase sécrétée par les cellules épithéliales du canal strié, transforme les protéines riches en proline et les cystatines de la salive. De plus, des plasmocytes sécrètent des **IgA** qui gagnent la lumière de l'acinus puis du canal strié par transcytose. La salive finale contient un complexe de protéines à activité antimicrobienne et digestive (amylase). Le **bicarbonate**, premier agent « tampon » de la salive, est produit dans le **canal strié**.



Dans la bouche, les protéines salivaires forment un film protecteur appelé « **pellicule** » à la surface des dents. Le rôle de cette pellicule est de fournir une barrière contre les substances acides, d'empêcher la moisissure et de réguler l'adhérence et l'activité des bactéries et des levures dans la cavité buccale. L'histatine inhibe la croissance de *Candida albicans*. Un dysfonctionnement des glandes salivaires peut provoquer des caries, des infections à levures et des inflammations de la muqueuse buccale.

La lumière de l'acinus recueille les produits de sécrétion qui sont transportés par les **longs canaux intercalaires jusqu'aux canaux striés moins nombreux** (Figure 17-5). Le produit sécrétoire de l'acinus séreux est modifié par la sécrétion du canal strié puis transporté jusqu'à la cavité buccale par le canal excréteur principal (canal de Sténon).

Application clinique : oreillons, rage et tumeurs

Outre sa fonction de production de la salive, la glande parotide est la première cible des **virus de la rage** et des **oreillons** transmis par la salive contenant le virus. Le virus des oreillons provoque un gonflement transitoire des glandes parotides et confère une immunité.

L'**orchite** et la **méningite** sont deux complications des oreillons. Une orchite bilatérale due au virus des oreillons peut entraîner une stérilité.

La glande parotide est le site le plus fréquent des **tumeurs bénignes des glandes salivaires** à croissance lente. L'ablation chirurgicale de ces dernières est compliquée par la nécessité de respecter le nerf facial qui chemine à l'intérieur de la glande parotide.

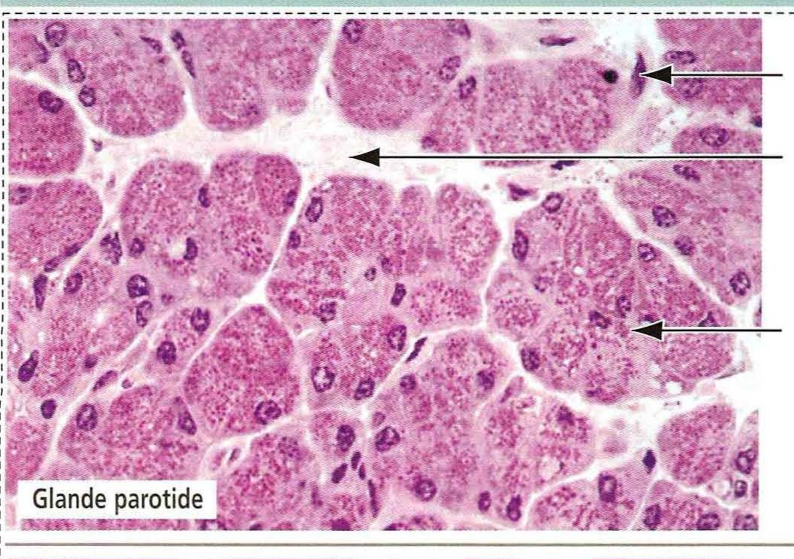
Glande sous-maxillaire

La glande sous-maxillaire est également une glande tubulo-acineuse composée entourée d'une capsule de tissu conjonctif. Le septa dérivés de la capsule divisent le parenchyme de la glande en lobes et en lobules.

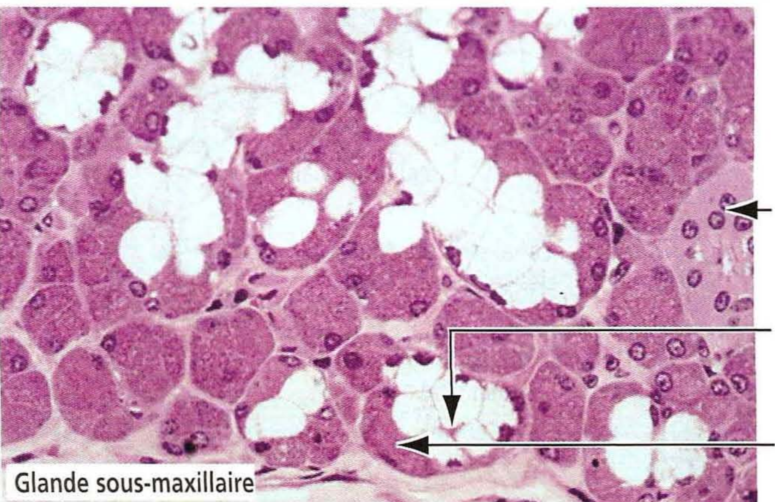
Bien que l'on trouve à la fois des cellules séreuses et des cellules muqueuses dans les unités sécrétoires, **ce sont les cellules séreuses qui prédominent** (voir Figure 17-4). Les

Figure 17-4

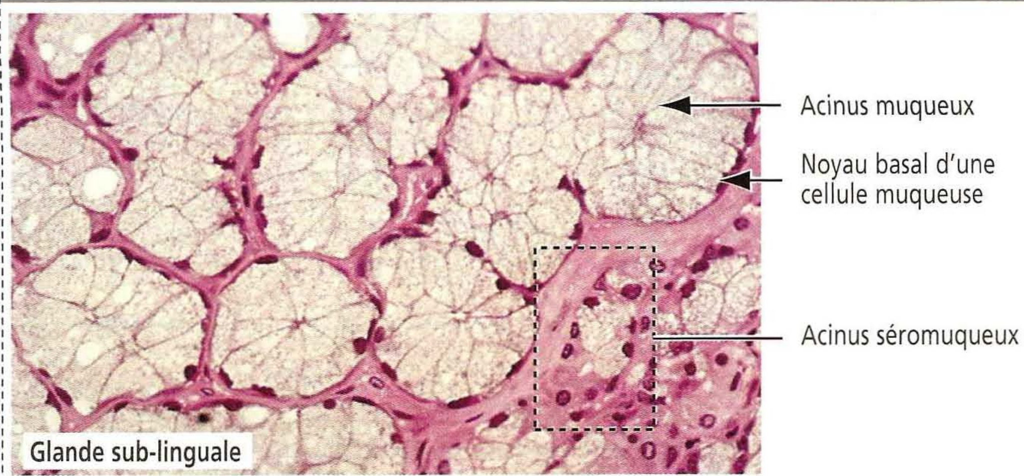
Aspects histologiques des différents types de glandes salivaires principales



La **glande parotide** est formée d'acini exclusivement constitués de cellules séreuses à noyau basal et dont le cytoplasme apical contient des granules sécrétoires. Ces granules sont riches en protéines incluant des **protéines riches en proline**, des **enzymes** (amylase, peroxydase et lysozyme) et des protéines à activité anti-microbienne (**cystatines** et **histatines**). Bien qu'on ne le voie pas sur cette coupe, **la glande parotide possède les canaux intercalaires les plus longs**. Du tissu conjonctif et des vaisseaux sanguins (non vus ici) entourent l'acinus séreux. On observe des **cellules myoépithéliales** à la périphérie de chaque acinus.

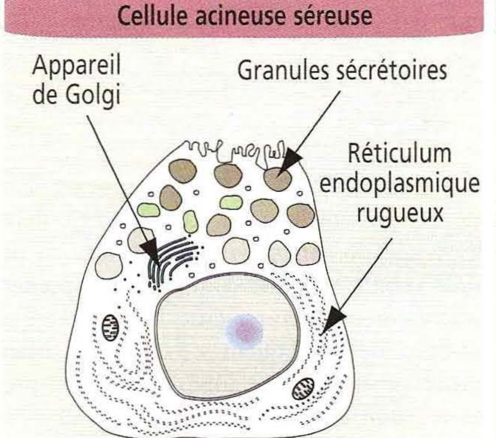


Les **glandes sous-maxillaires** sont des glandes tubulo-acineuses mixtes séromuqueuses. **On reconnaît facilement les acini mixtes séromuqueux et les acini séreux. Les acini purement muqueux sont rares dans la glande sous-maxillaire.** À l'intérieur du lobule, on observe des canaux striés bordés par des cellules cubiques dont les replis basaux contiennent des mitochondries, et des canaux intercalaires (non vus ici). Les cellules muqueuses sécrètent des mucines fortement glycosylées, riches en acide sialique et en sulfate, qui lubrifient les surfaces tissulaires solides, formant un fin film protecteur appelé **pellicule**. Ce film contrôle la fixation des bactéries sur les surfaces buccales et forme des complexes avec les autres protéines présentes dans la salive.

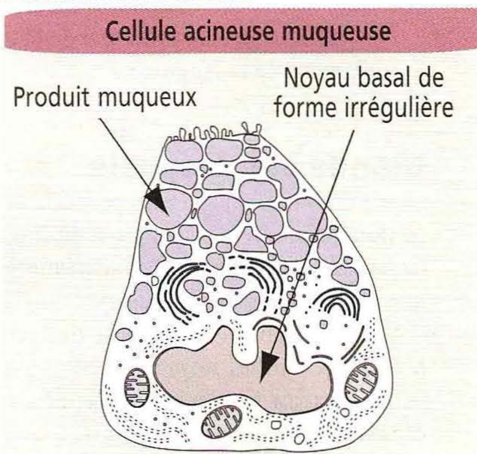


Les **glandes sub-linguales** sont des glandes tubulo-acineuses mixtes séreuses et muqueuses dans lesquelles les cellules muqueuses sont prédominantes. On peut cependant trouver quelques acini séromuqueux. **Les canaux intercalaires et striés sont peu développés dans la glande sub-linguale**. Les cellules muqueuses ressemblent aux cellules caliciformes de l'épithélium intestinal. Le noyau est aplati contre la membrane plasmique basale. La région apicale des cellules muqueuses est occupée par des vésicules sécrétoires emplies de mucines, non colorées ici pour la plupart. Les contours cellulaires sont anguleux. Les cellules muqueuses sécrètent des mucines fortement glycosylées qui contribuent à la formation du film pelliculaire protecteur.

Cellule acineuse séreuse



Cellule acineuse muqueuse



Cellule de canal strié

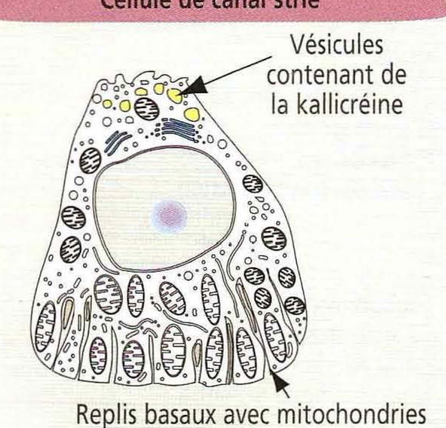
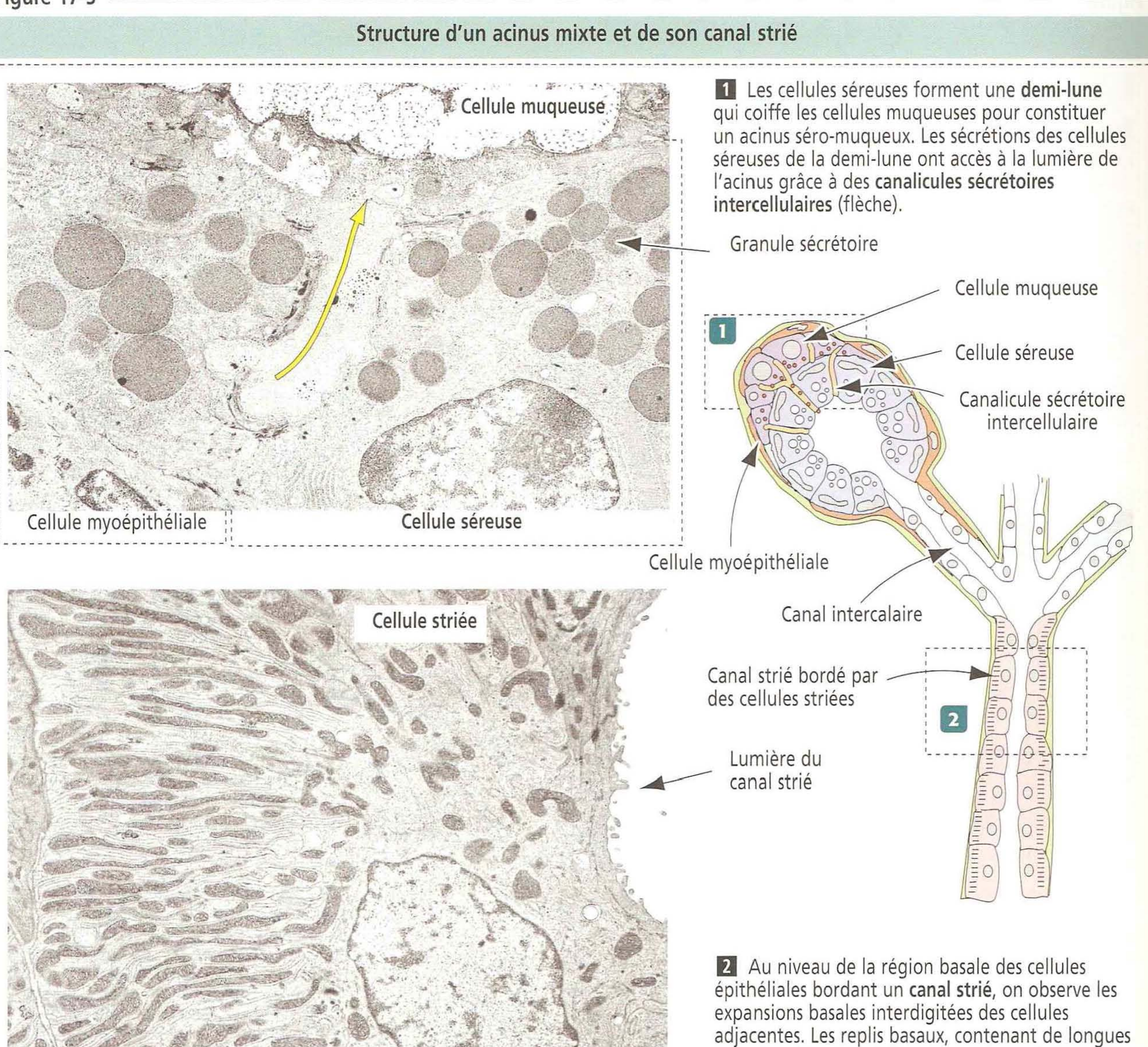


Figure 17-5

Structure d'un acinus mixte et de son canal strié



Micrographies électroniques avec l'aimable autorisation de Bernard Tandler, Cleveland.

acini contenant des cellules muqueuses sont coiffés par des **demi-lunes séreuses. Les canaux intercalaires sont plus courts et les canaux striés plus longs que dans la glande parotide.** Les adipocytes sont rares dans les glandes sous-maxillaires.

Le canal excréteur principal de la glande sous-maxillaire (canal de Wharton) s'ouvre près du frein de la langue.

Glande sub-linguale

Contrairement aux glandes parotide et sous-maxillaire, entourées d'une capsule de tissu conjonctif dense, la glande sub-linguale ne possède pas de capsule bien définie. Cependant, des septa de tissu conjonctif divisent le parenchyme glandulaire en petits lobes. La glande sub-linguale est une **glande tubulo-acineuse composée comprenant à la fois des cellules séreuses et des cellules muqueuses** (voir Figure 17-4), bien que la plupart des unités sécrétoires contiennent des cellules muqueuses. **Les canaux intercalaires et striés sont peu développés.** Habituellement, chaque lobe possède son propre canal excréteur qui s'ouvre sous la langue.

Pancréas exocrine

Le pancréas est une **glande à la fois endocrine** et **exocrine**. La composante endocrine correspond aux **îlots de Langerhans** et représente environ 2 % du volume pancréatique. La principale fonction du pancréas endocrine est la **régulation du métabolisme du glucose** par des hormones sécrétées dans la circulation sanguine (voir l'étude des îlots de Langerhans dans le Chapitre 19, Système endocrinien).

Le pancréas exocrine est une **glande tubulo-acineuse composée** organisée en quatre segments anatomiques : (1) la **tête**, enchâssée dans la concavité du deuxième et du troisième duodénum, (2) l'**isthme** en contact avec la veine porte, (3) le **corps** situé en avant de l'aorte et (4) la **queue** se terminant près du hile de la rate.

Le pancréas est appliqué contre la paroi abdominale postérieure, à la partie supérieure de l'abdomen, ce qui le protège des traumatismes sévères. Le sang parvient au pancréas par l'intermédiaire de vaisseaux issus du tronc cœliaque, de l'artère mésentérique supérieure et de l'artère splénique. Le drainage veineux s'effectue dans le système veineux porte et dans la veine splénique. L'innervation efférente provient des nerfs vague et splanchnique.

Le **canal pancréatique principal** (**de Wirsung**) chemine linéairement à travers la *queue et le corps de l'organe, recueillant les sécrétions des ramifications canalaires.* Il s'infléchit vers le bas lorsqu'il atteint la tête du pancréas et se draine directement dans le duodénum au niveau de l'**ampoule de Vater**, zone d'abouchement commune avec le canal cholédoque. On observe un **sphincter musculaire** lisse circulaire (**d'Oddi**) au niveau où les deux canaux pancréatique et biliaire traverse la paroi duodénale.

Le pancréas possède des analogies structurales avec les glandes salivaires : (1) Il est entouré de tissu conjonctif mais pas d'une véritable capsule. (2) Les lobules sont séparés par des septa de tissu conjonctif contenant des vaisseaux sanguins, des lymphatiques, des nerfs et des canaux excréteurs.

L'unité histologique fonctionnelle du pancréas exocrine est l'**acinus** (Figures 17-6, 17-7 et 17-8). La lumière de l'acinus correspond à la partie initiale du canal sécrétoire et contient des **cellules centro-acineuses pathognomoniques du pancréas**. La lumière de l'acinus débouche dans les **canaux excréteurs intralobulaires** bordés par un **épithélium**

Figure 17-6

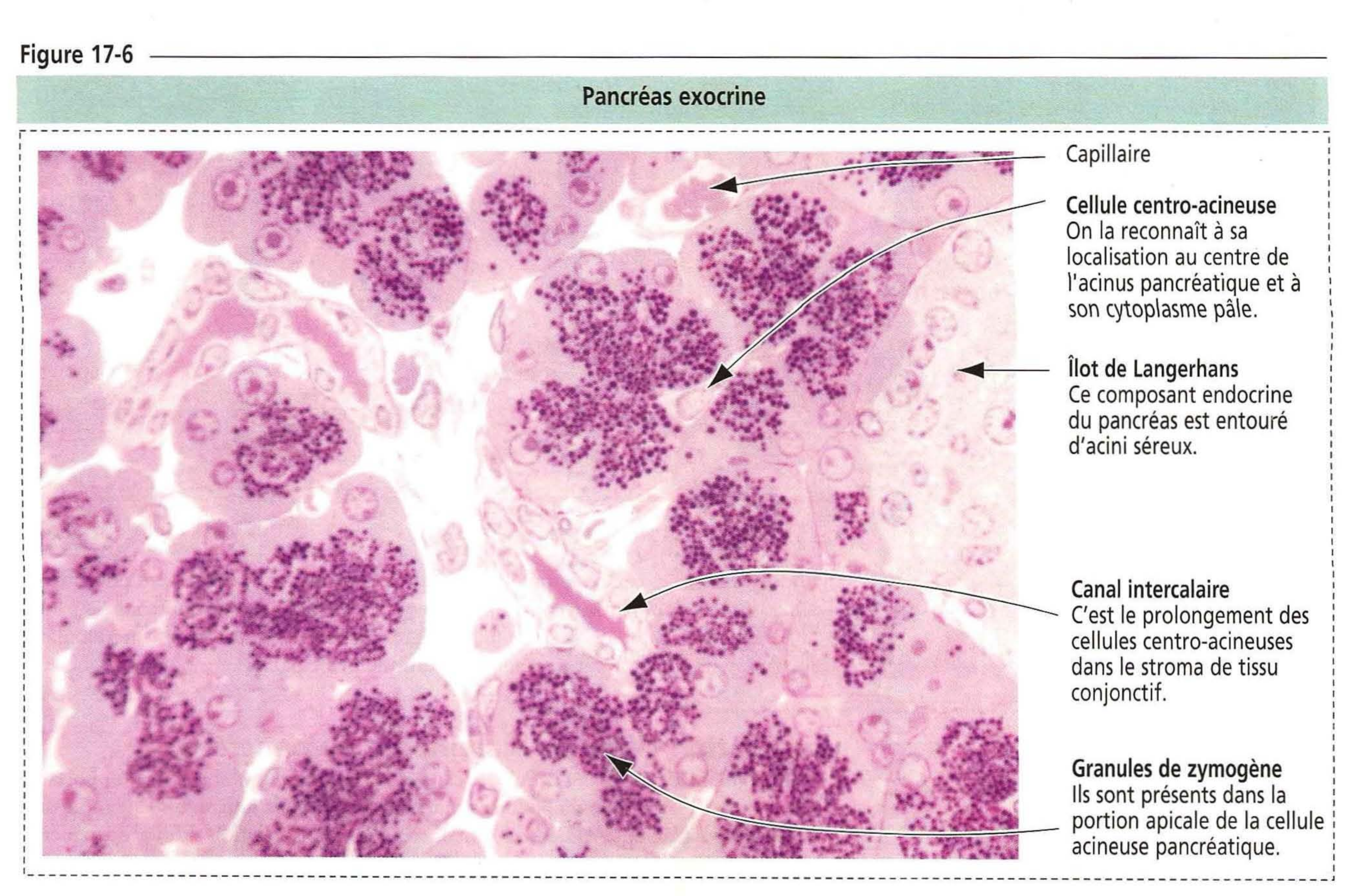
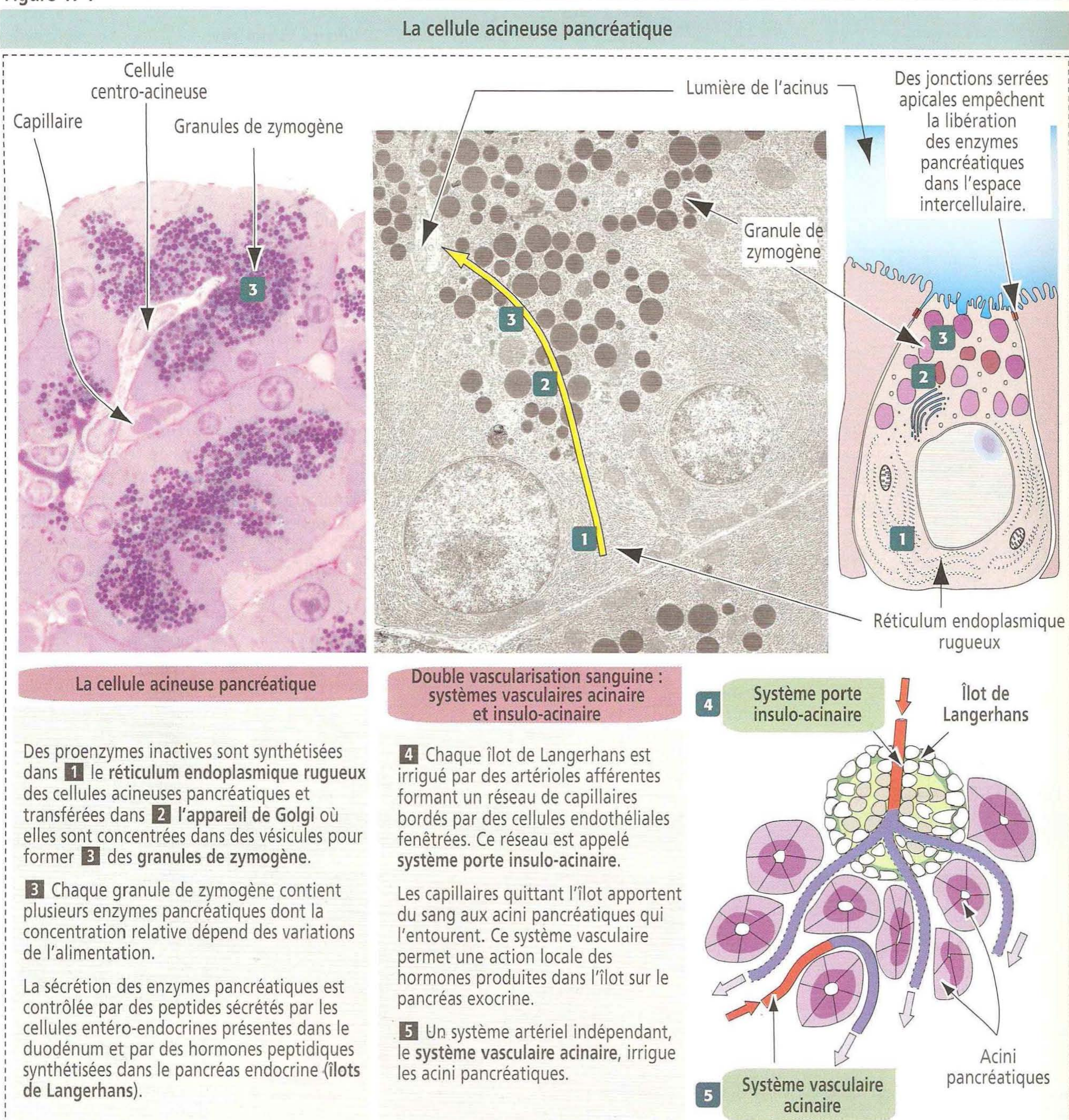


Figure 17-7



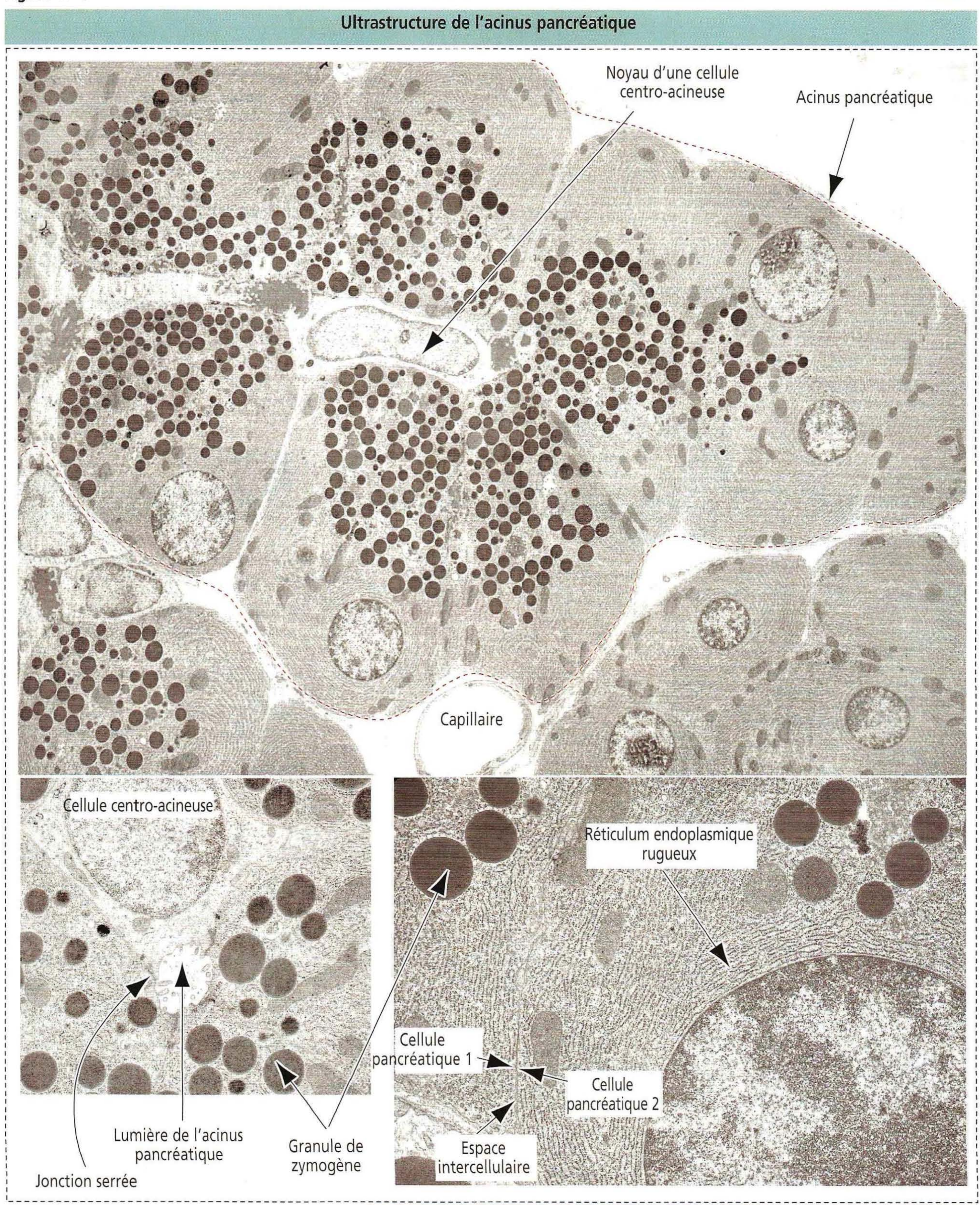
cylindrique bas. Les canaux intralobulaires **ne sont pas striés** et convergent pour former des **canaux interlobulaires** recouverts d'un **épithélium cylindrique** contenant quelques cellules caliciformes et de rares cellules entéro-endocrines. Les canaux interlobulaires s'anastomosent pour former le **canal pancréatique principal**.

Application clinique : carcinome du pancréas

Les relations entre canal pancréatique et canal cholédoque sont d'une grande importance clinique dans le **carcinome du pancréas** touchant la **région de la tête**, car la compression du cholédoque provoque un **ictère par obstruction**. L'association étroite du pancréas avec les gros vaisseaux sanguins, l'extension et la diffusion du drainage abdominal dans les ganglions lymphatiques et l'essaimage fréquent des cellules carcinomateuses vers le

Figure 17-8

Ultrastructure de l'acinus pancréatique

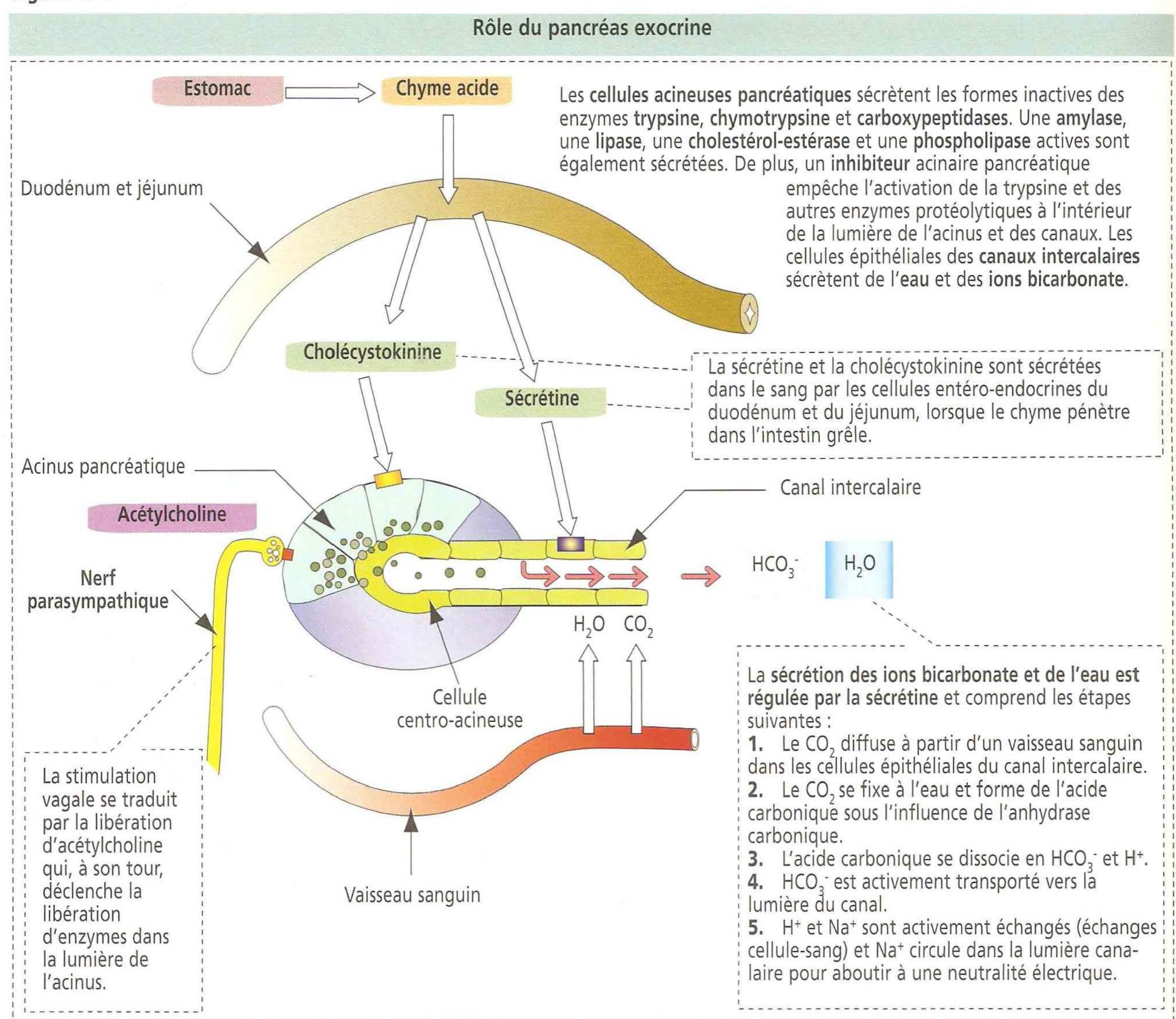


foie par l'intermédiaire de la veine porte sont des facteurs expliquant la gravité du pronostic des tumeurs pancréatiques, même après résection chirurgicale.

L'acinus pancréatique

L'acinus pancréatique est limité par des cellules pyramidales unies entre elles par des complexes jonctionnels apicaux (voir Figure 17-8), qui préviennent le reflux des

Figure 17-9



produits sécrétés provenant des canaux dans les espaces intercellulaires. Le domaine basal d'une cellule acineuse pancréatique est associé à une lame basale et contient le noyau et un réticulum endoplasmique rugueux bien développé. Le domaine apical renferme de nombreux **granules de zymogène** (voir Figure 17-8) et l'appareil de Golgi.

La concentration d'environ 20 enzymes pancréatiques différentes dans les granules de zymogène varie en fonction de l'alimentation. Par exemple, une augmentation de la synthèse des **protéases** est associée à un **régime riche en protéines.** Un **régime riche en hydrates de carbone** entraîne une synthèse sélective d'**amylases** et une diminution de la synthèse des protéases. L'expression du gène de l'amylase est régulée par l'insuline, faisant ressortir l'importance du **système porte insulo-acinaire.**

L'administration d'une drogue cholinergique ou d'hormones gastro-intestinales, comme la cholécystokinine et la sécrétine, augmente la production de liquide pancréatique (d'environ 1,5 à 3 l par jour). La **cholécystokinine**, une hormone polypeptidique produite par les cellules entéro-endocrines de la muqueuse duodénale, se fixe sur des récepteurs spécifiques des **cellules acineuses** et **stimule la libération des granules de zymogène** (Figure 17-9). La **sécrétine**, également produite dans le duodénum, se fixe sur des récepteurs de surface des **cellules canalaires** et **déclenche la libération d'ions bicarbonate et d'eau** dans les canaux pancréatiques. Les ions HCO_3^- et la sécrétion alcaline des glandes de Brünner, présentes dans la sous-muqueuse duodénale, neutralisent le

chyme gastrique acide dans la lumière duodénale et activent les enzymes digestives pancréatiques.

Application clinique : pancréatite aiguë et mucoviscidose

Les granules de zymogène contiennent des **proenzymes inactives** qui sont activées dans l'environnement duodénal. Une activation prématurée des enzymes pancréatiques, en particulier du **trypsinogène** en **trypsine**, et l'inactivation de l'**inhibiteur de la trypsine** (étroitement lié au site actif de la trypsine) se traduit par l'autodigestion des acini pancréatiques. Cette situation — observée dans la **pancréatite aiguë hémorragique** — fait souvent suite à l'ingestion d'un repas copieux ou d'alcool en quantité excessive. Les signes cliniques de la pancréatite aiguë (douleur abdominale intense, nausées et vomissements) et l'élévation rapide de l'amylase et de la lipase sériques (en 24 à 72 heures) sont des signes diagnostiques typiques.

La **mucoviscidose** est une maladie héréditaire autosomique récessive affectant la fonction des tissus mucosécrétants des appareils respiratoire, digestif et reproducteur, des glandes sudoripares de la peau et du **pancréas exocrine**, chez l'enfant et le jeune adulte. Un épais mucus visqueux obstrue les passages canalaires des voies aériennes, des canaux pancréatiques et biliaires et de l'intestin, et provoque des infections bactériennes et des altérations tissulaires fonctionnelles. Un grand nombre de patients (85 %) souffre de

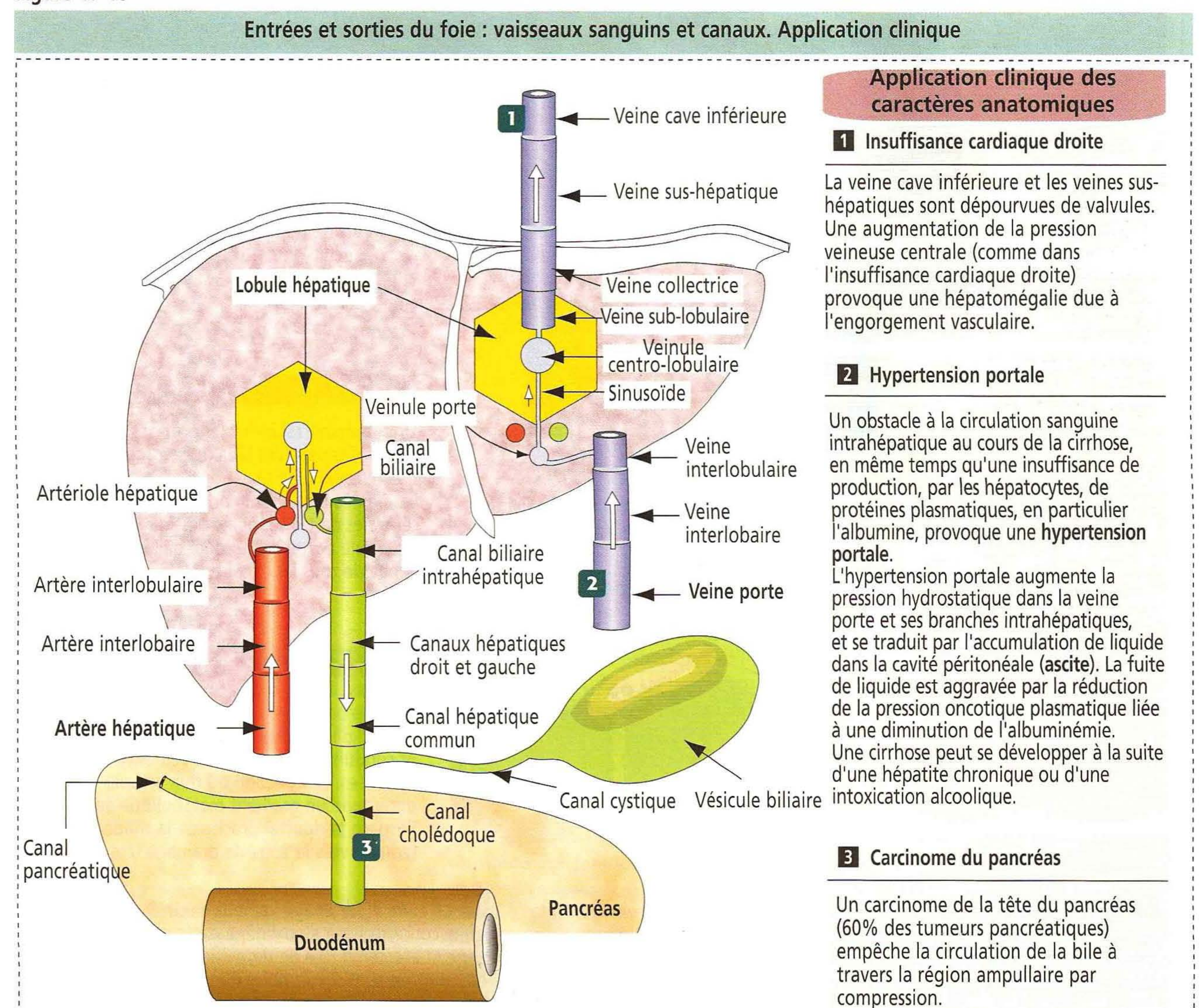


Figure 17-10

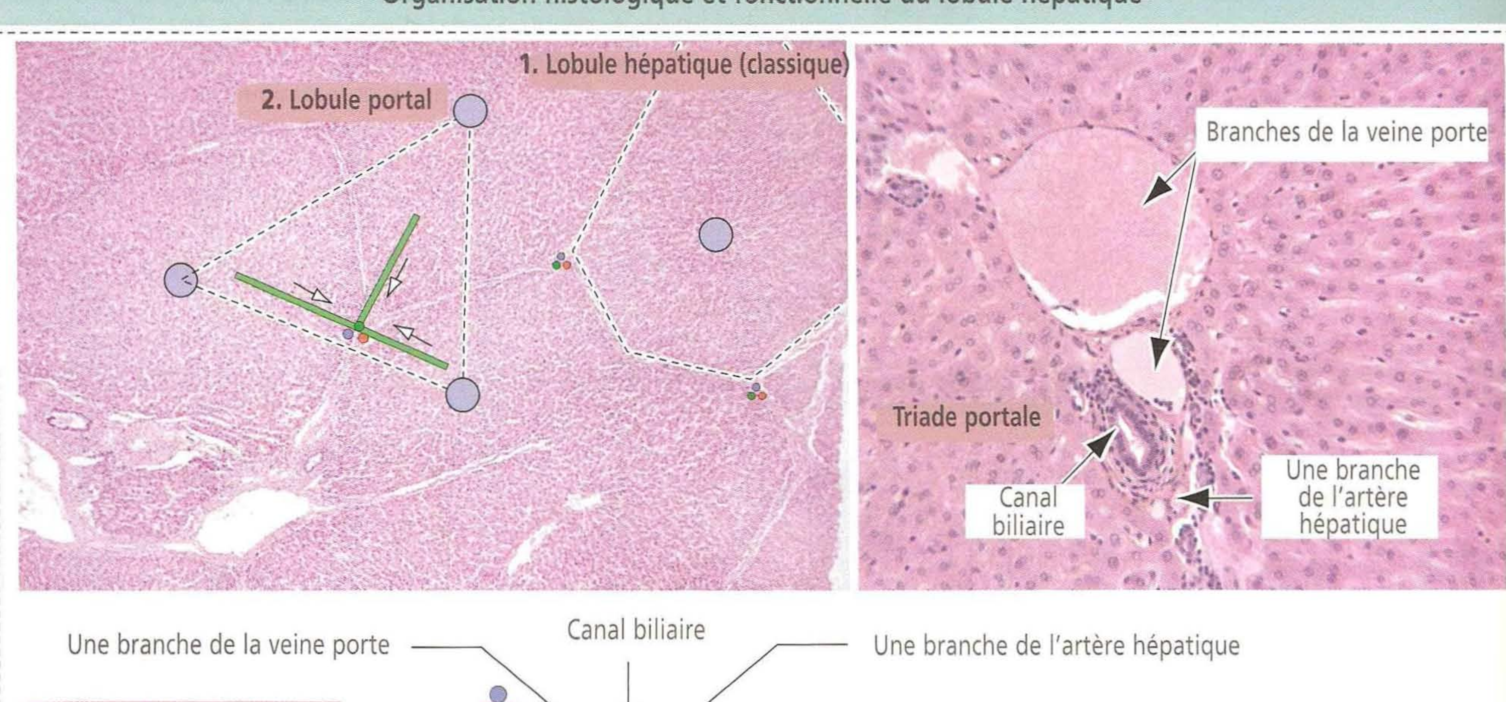
Entrées et sorties du foie : vaisseaux sanguins et canaux. Application clinique

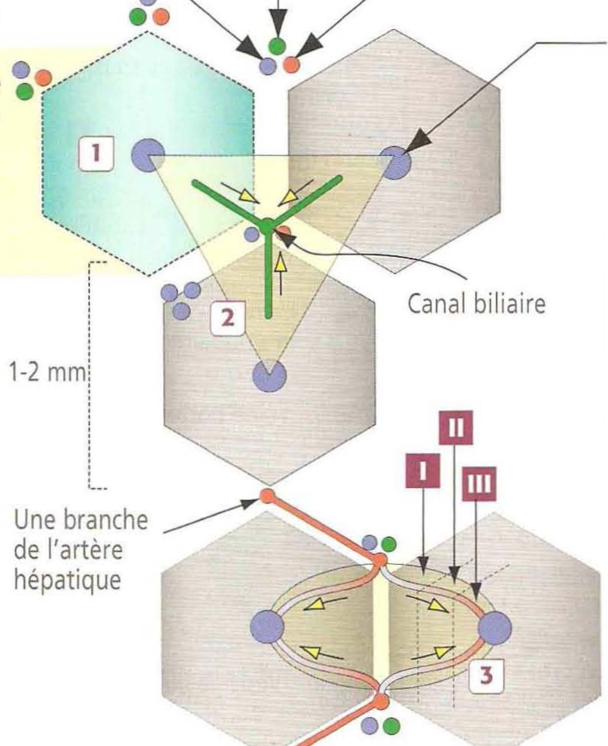
pancréatite chronique caractérisée par une destruction des acini et une dilatation kystique des canaux excréteurs pancréatiques entourée d'une fibrose extensive (d'où l'appellation de **fibrose kystique du pancréas**, autre nom de la mucoviscidose). L'insuffisance de sécrétion du pancréas exocrine provoque la malabsorption des graisses et des protéines, reflétée par l'élimination de selles abondantes et grasses (**stéatorrhée**).

L'absence de transport des ions Cl^- à travers les épithéliums est associée à un défaut de sécrétion des ions Na^+ et d'eau. La mucoviscidose est due à un déficit génétique en un canal protéique appelé **régulateur de conductance membranaire de la fibrose kystique** (CFTR). La maladie est détectée par la mise en évidence d'une élévation de la concentration en NaCl de la sueur. Les enfants atteints de mucoviscidose ont un « goût

Figure 17-11

Organisation histologique et fonctionnelle du lobule hépatique

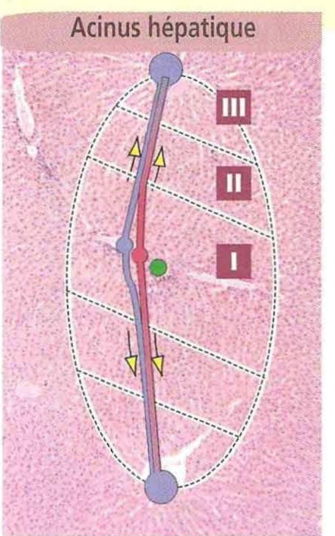




1 Lobule hépatique (classique)

Le lobule hexagonal classique contient une veinule centrale (veinule centrolobulaire) et les composants d'une triade portale à chaque angle.

Acinus hépatique



2 Lobule portal

Un lobule portal inclut les portions de lobules dont les canalicules biliaires se drainent dans le même canal biliaire.
Les limites d'un lobule portal sont les veines centrales de trois lobules classiques. Le centre du lobule portal est le canal biliaire collectant la bile de tous les canalicules.

3 Acinus hépatique

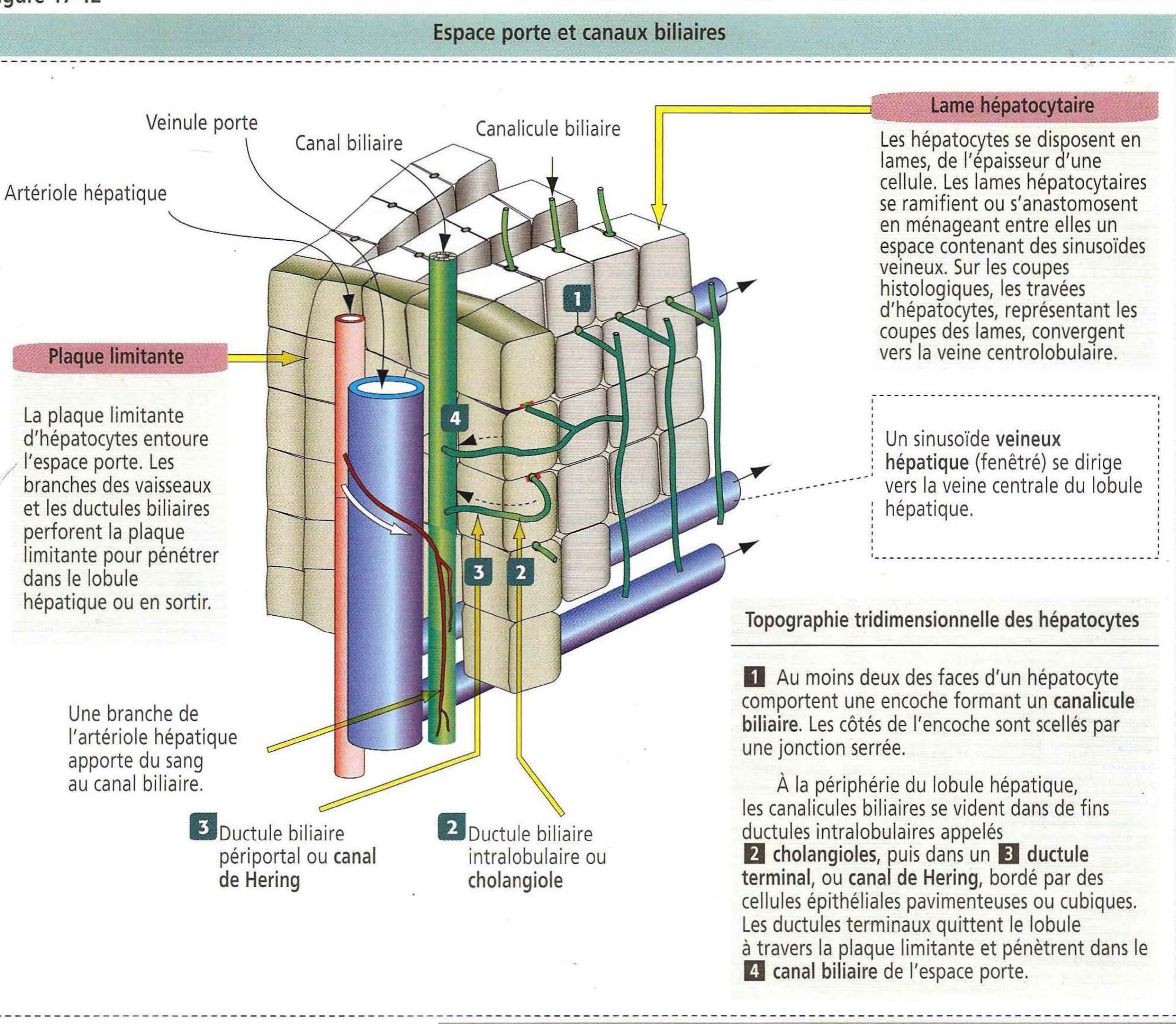
Les trois régions d'un acinus hépatique sont définies par le tissu hépatique recevant le sang d'une branche de l'artère hépatique et conduisant le sang à des veines centrales opposées. **La direction du flux artériel détermine un gradient métabolique de l'espace périportal proche de la triade (zone I) vers la zone de drainage (zone III).**

I Dans la **zone I (périportale)**, les hépatocytes synthétisent activement du glycogène et des protéines plasmatiques. La concentration en oxygène du sang des sinusoïdes est élevée

II La **zone II** est la région intermédiaire.

III La **zone III (drainage veineux central)** est la région où la concentration en oxygène est la plus basse. La zone III exerce un rôle de détoxification. Les hépatocytes sont susceptibles d'être altérés par l'hypoxémie.

Figure 17-12



de sel » après avoir transpiré abondamment (voir Chapitre 13, Appareil respiratoire et Chapitre 11, Téguments).

Foie

Le foie, la glande la plus volumineuse du corps humain, est constitué de quatre **lobes** mal définis. Le foie, enveloppé d'une **capsule (de Glisson)** contenant des fibres élastiques et de collagène, est tapissé par le péritoine.

Le sang parvient au foie par deux vaisseaux sanguins (Figure 17-10) : (1) la **veine porte** (75 à 80 % du volume sanguin afférent) transporte le sang du tube digestif, de la rate et du pancréas. (2) L'**artère hépatique**, une branche du tronc cœliaque, fournit 20 à 25 % de sang oxygéné au foie par l'intermédiaire de l'**artère interlobaire** et de l'**artère interlobulaire** avant d'atteindre l'**espace porte**.

Le sang des branches de la veine porte et de l'artère hépatique se mélange dans les **sinusoïdes** des **lobules hépatiques**, comme nous le reverrons plus en détail. Le sang des sinusoïdes converge vers la **veinule centrale** du lobule hépatique (n.d.t. : **veine** ou **veinule centrolobulaire**). Les veinules centrales se rejoignent pour former les **veines sublobulaires**, et le sang retourne à la **veine cave inférieure** par l'intermédiaire des **veines collectrices** et des **veines sus-hépatiques**.

Les **canaux biliaires hépatiques droit** et **gauche** quittent le foie et fusionnent pour former le **canal hépatique commun**. Ce dernier devient le **canal cholédoque** aussitôt

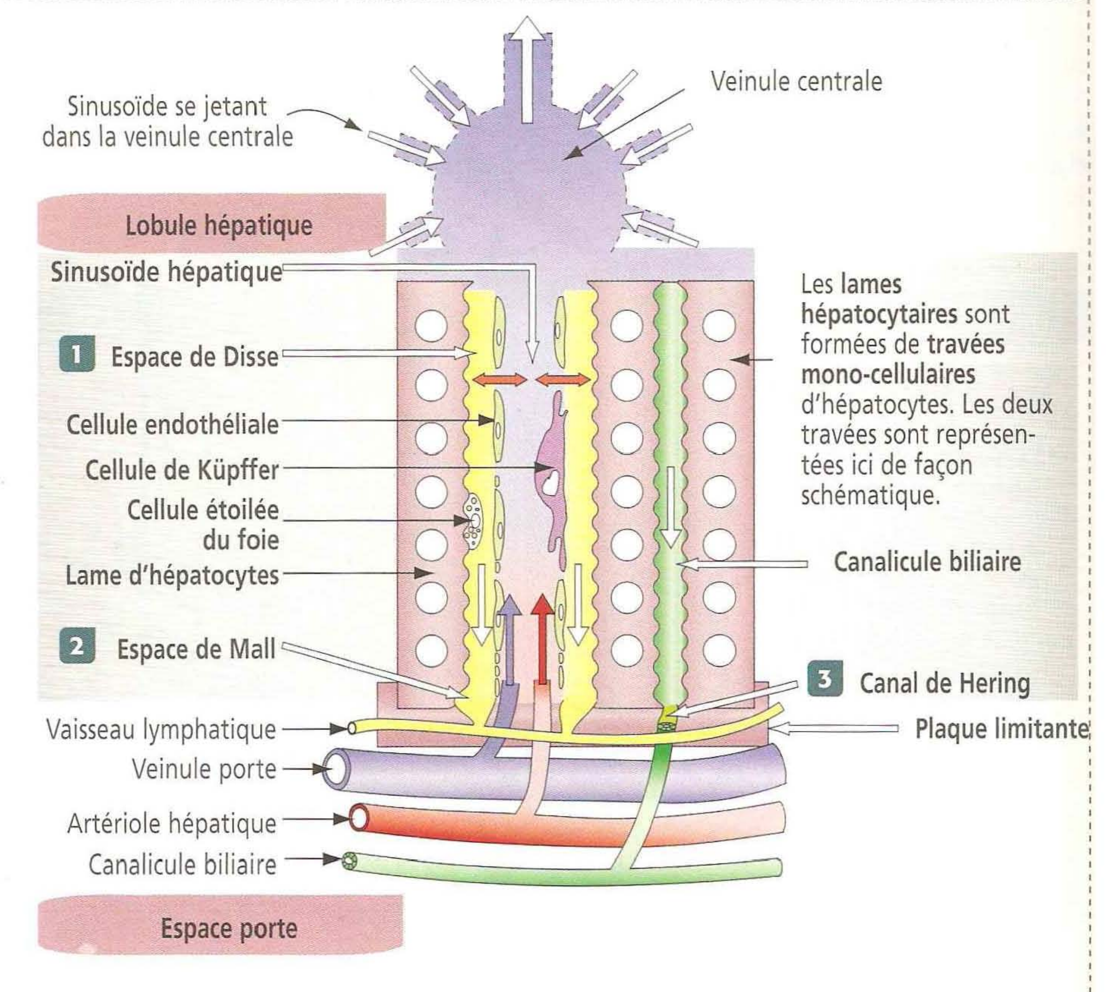
Figure 17-13

Organisation cellulaire du lobule hépatique

1 L'**espace périsinusoïdal de Disse** sépare le domaine basolatéral de l'hépatocyte du sang circulant dans le sinusoïde hépatique. L'espace de Disse contient des fibres de collagène de types I, III et IV. Dans cet espace étroit (0,2 à 0,5 µm de large) ont lieu une absorption et une sécrétion de protéines.

2 L'**espace de Mall** — situé à la périphérie du lobule hépatique — est en continuité avec l'espace de Disse. L'espace de Mall se draine dans des vaisseaux lymphatiques perforant la **plaque limitante**. Les vaisseaux lymphatiques entourent les vaisseaux sanguins et les canalicules biliaires dans l'espace porte.

3 Le **canal de Hering** est l'élément terminal du réseau des rigoles canaliculaires biliaires que l'on retrouve sur les faces des hépatocytes (exceptée la face située en regard de l'espace de Disse). Le canal de Hering, situé à la périphérie du lobule hépatique (à l'intérieur du lobule), est bordé par un épithélium pavimenteux à cubique simple et se connecte aux canaux biliaires de l'espace porte après avoir perforé la plaque limitante.



Le tissu conjonctif de l'**espace porte** fournit un support à la **triade portale** constituée par les branches de l'**artère hépatique** (artériole), de la **veine porte** (veinule) et les **canaux biliaires**. De plus, on trouve des vaisseaux lymphatiques et des fibres nerveuses dans l'espace porte (également appelé canal porte, zone porte ou tractus porte).

On remarquera que le sang circule dans une direction opposée à celle de la bile et de la lymphe.

après avoir donné naissance au **canal cystique**, fin conduit reliant le canal cholédoque à la vésicule biliaire (voir Figure 17-10).

Le lobule hépatique

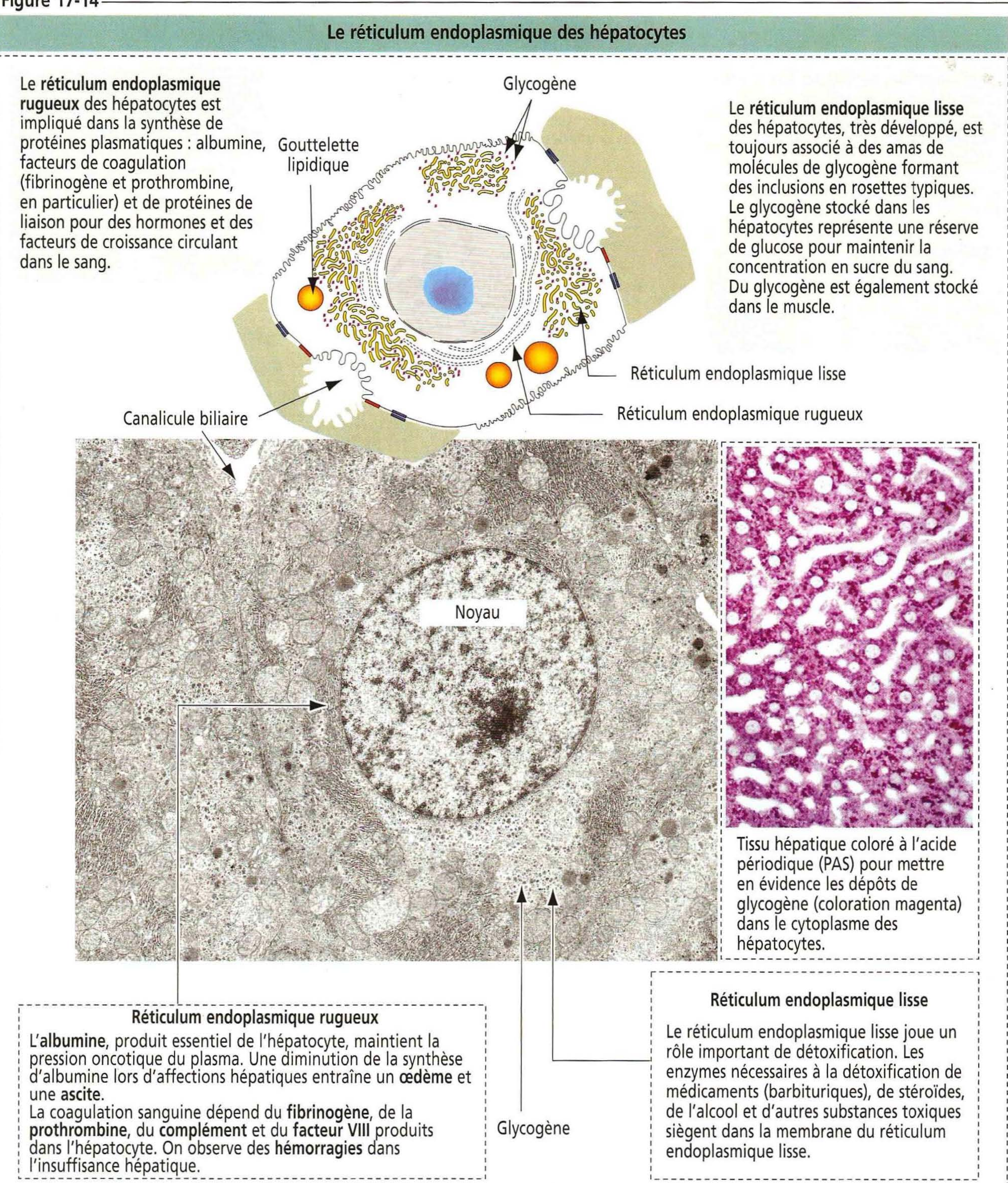
L'unité structurale et fonctionnelle du foie est le **lobule hépatique**. Le lobule hépatique est constitué de **lames d'hépatocytes** anastomosées limitant des **espaces sinusoïdaux sanguins** (voir Figure 17-12). Une **veinule** (ou veine) **centrale** (n.d.t. : **veine** ou **veinule centrolobulaire**) située au cœur du lobule hépatique collecte le sang des sinusoïdes contenant un mélange de sang apporté par les branches de la veine porte et de l'artère hépatique.

Les branches de l'artère hépatique et de la veine porte, accompagnées d'un canal biliaire, forment la classique **triade portale** que l'on retrouve dans l'espace porte entourant le lobule hépatique de forme hexagonale (Figure 17-11).

La bile produite dans les hépatocytes est sécrétée dans d'étroits espaces intercellulaires, les **canalicules biliaires**, situés entre les faces opposées des hépatocytes adjacents.

La bile circule dans une direction opposée à celle du sang. La bile passe des canalicules biliaires dans les **ductules biliaires intralobulaires**, ou **cholangioles**, puis dans les canaux biliaires de l'espace porte par l'intermédiaire des **canaux de Hering** situés à la périphérie du lobule hépatique (Figure 17-12). Les ductules et canaux biliaires convergent vers les **canaux biliaires intrahépatiques**.

Figure 17-14



Concepts de lobule hépatique

Il existe trois concepts architecturaux du lobule hépatique (voir Figure 17-11) : (1) le **concept classique** du lobule hépatique, reposant sur des paramètres structuraux ; (2) le **concept du lobule portal**, fondé sur le mode de drainage de lobules adjacents par un même canal biliaire ; et (3) le **concept de l'acinus hépatique**, reposant sur le gradient de distribution de l'oxygène le long des sinusoïdes veineux de lobules adjacents.

Figure 17-15

Domaine apical et basolatéral des hépatocytes

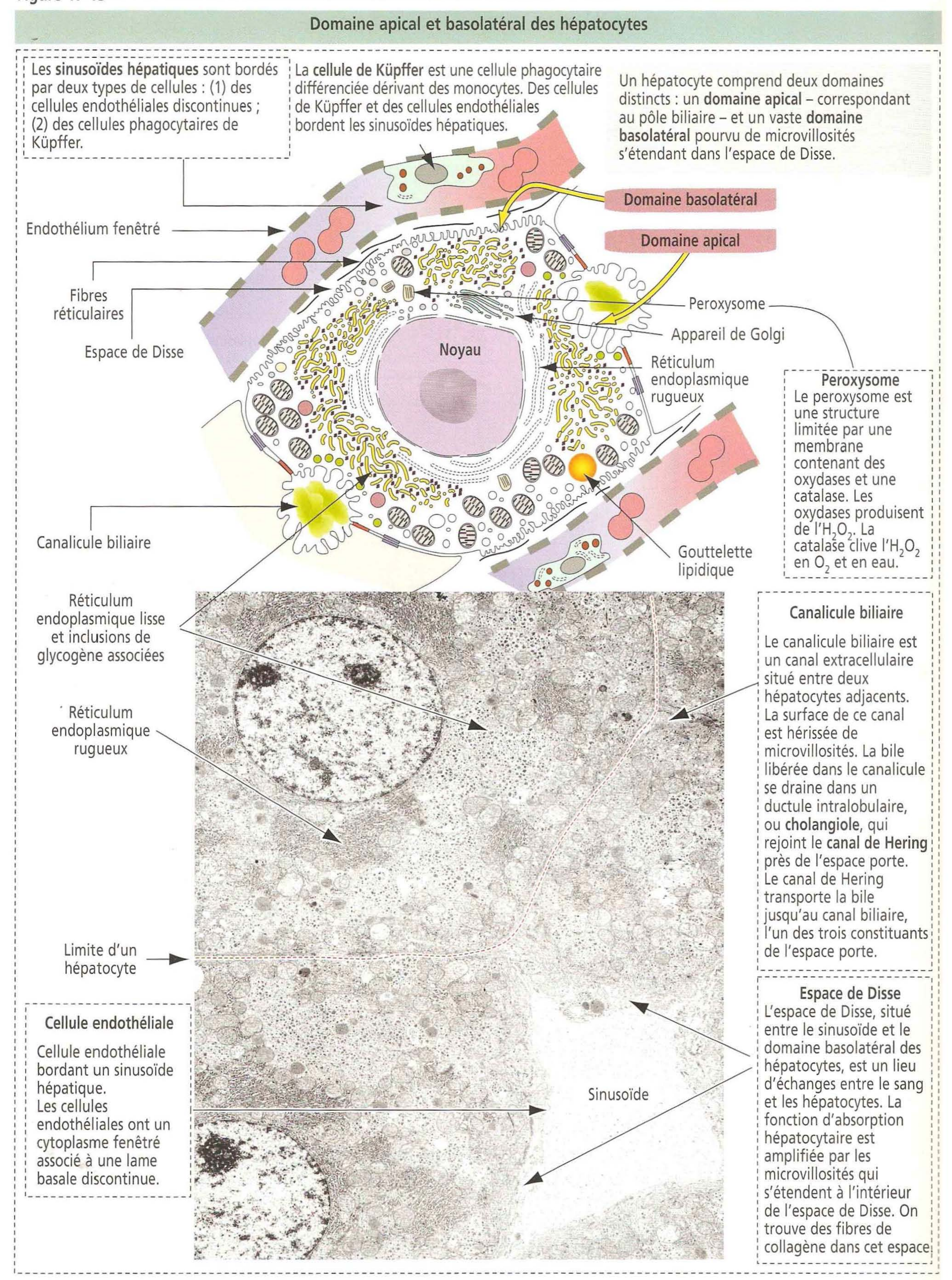
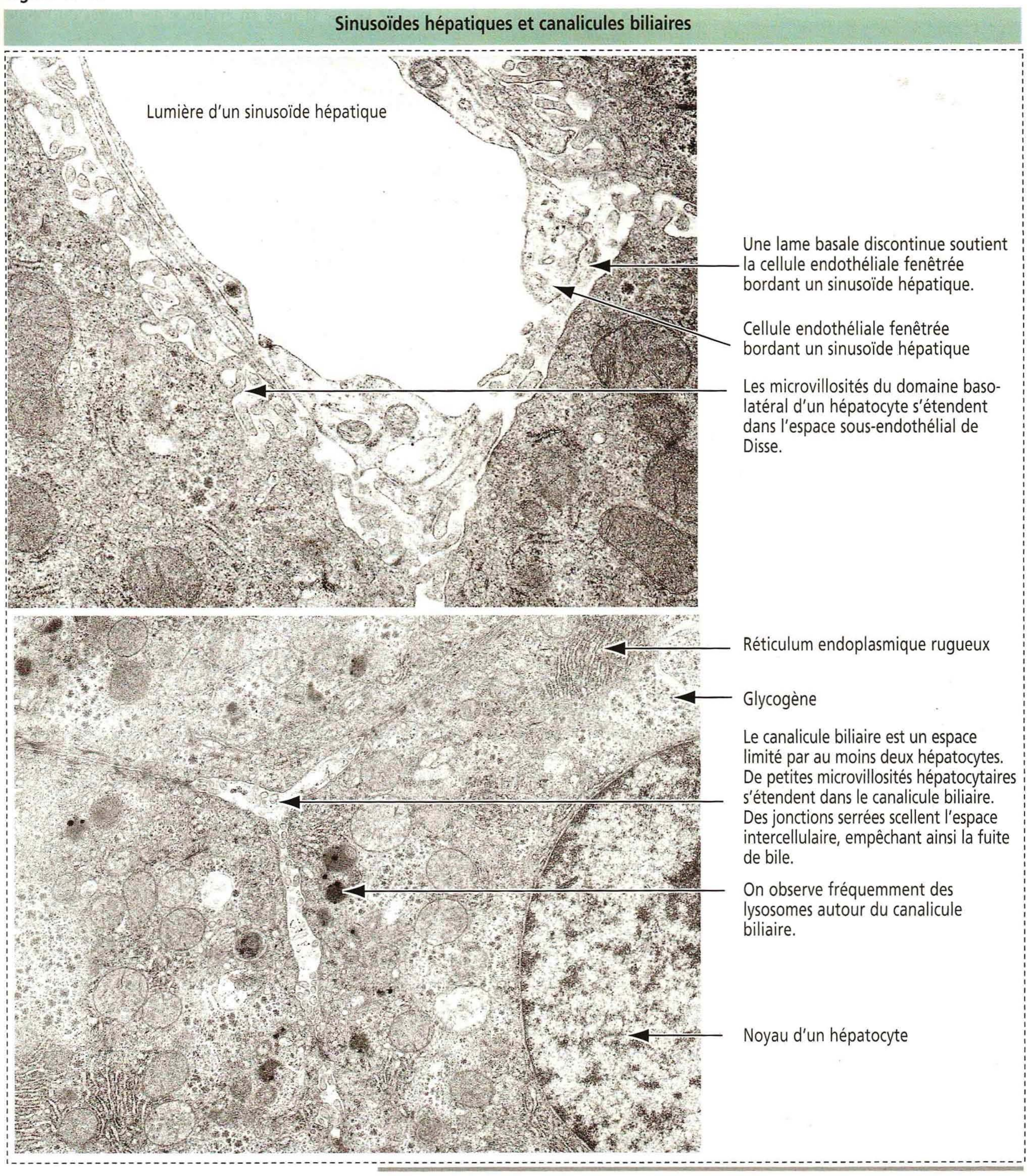


Figure 17-16

Sinusoïdes hépatiques et canalicules biliaires



Le **lobule hépatique classique** est habituellement décrit comme une structure polyédrique, généralement de forme hexagonale avec une veinule centrale vers laquelle convergent des sinusoïdes sanguins (voir Figure 17-11).

Les composants de la **triade portale**, constituée d'une branche de la veine porte et de l'artère hépatique et d'un canal biliaire, se disposent habituellement aux angles de l'hexagone. Cette organisation géométrique est mal définie chez l'homme car le tissu conjonctif périlobulaire environnant est peu abondant. Cependant, la reconnaissance

des composants de la triade portale facilite la mise en évidence des limites du lobule hépatique humain.

Dans le **lobule portal**, la triade portale correspond à l'axe central, drainant la bile du parenchyme hépatique environnant.

Les considérations fonctionnelles ont modifié cette approche classique et un concept d'**acinus hépatique** a pris de l'importance en physiopathologie. Dans l'acinus hépatique, **les limites sont déterminées par une branche terminale de l'artère hépatique.** La circulation de sang artériel à l'intérieur des sinusoïdes veineux crée des gradients d'oxygène et de nutriments classés en **zones I, II** et **III**. La zone I est la plus riche en oxygène et en nutriments. La zone III, proche de la veine centrolobulaire, est pauvre en oxygène. La zone II est de richesse intermédiaire en oxygène et en nutriments.

Bien que les modifications pathologiques du foie soient habituellement décrites en fonction du lobule classique, le concept d'acinus hépatique permet de comprendre les modes de régénération du foie, les activités métaboliques hépatiques et le développement d'une cirrhose, comme nous le verrons dans la suite de ce chapitre.

L'hépatocyte

L'hépatocyte est la cellule fonctionnelle **exocrine** et **endocrine** du lobule hépatique. Les hépatocytes forment des **cordons de l'épaisseur d'une cellule** limitant les espaces sinusoïdaux. L'**espace périsinusoïdal de Disse** sépare les hépatocytes de l'espace sinusoïdal sanguin (Figure 17-13).

Les composants de la triade portale, inclus dans du tissu conjonctif, sont séparés du lobule hépatique par une **plaque limitante** d'hépatocytes (voir Figure 17-12). Le sang provenant de la veine porte et de l'artère hépatique circule dans les sinusoïdes et se draine dans la veine centro-lobulaire. Comme nous l'avons vu plus haut, la bile circule dans la direction opposée, des hépatocytes vers le canal biliaire de l'espace porte (voir Figure 17-13).

Un hépatocyte comprend deux domaines cellulaires : (1) un **domaine basolatéral** et (2) un **domaine apical** (Figures 17-14, 17-15 et 17-16).

Le **domaine basolatéral** contient de nombreuses **microvillosités** et **fait face à l'espace de Disse.** Un excès de fluide dans cet espace est collecté dans l'espace de Mall situé à la périphérie du lobule hépatique. Des vaisseaux lymphatiques perforant la plaque limitante drainent le fluide de l'**espace de Mall.** Des **jonctions communicantes** des faces latérales des hépatocytes adjacents permettent un couplage intercellulaire fonctionnel.

Le domaine basolatéral participe à l'**absorption de substances transportées par le sang** et à la **sécrétion de protéines plasmatiques** (comme l'**albumine**, le **fibrinogène**, la **prothrombine** et les **facteurs de coagulation** V, VII et IX). Il faut remarquer que les hépatocytes synthétisent plusieurs protéines plasmatiques nécessaires à la coagulation sanguine (voir Chapitre 6, Sang et hématopoïèse, pour un rappel sur la coagulation sanguine). Des troubles de la coagulation sont associés aux maladies hépatiques.

Le **domaine apical** délimite le **canalicule biliaire**, une dépression en forme de rigole bordée par des microvillosités et scellée latéralement par des **jonctions serrées** pour empêcher la fuite de la **bile**, sécrétion exocrine des hépatocytes (voir Figure 17-15).

L'hépatocyte contient un **réticulum endoplasmique rugueux** (voir Figure 17-14), impliqué dans la synthèse des protéines plasmatiques, et un **réticulum endoplasmique lisse** très développé associé à la synthèse du **glycogène** et des **lipides** et aux **mécanismes de détoxification** (voir Figure 17-17).

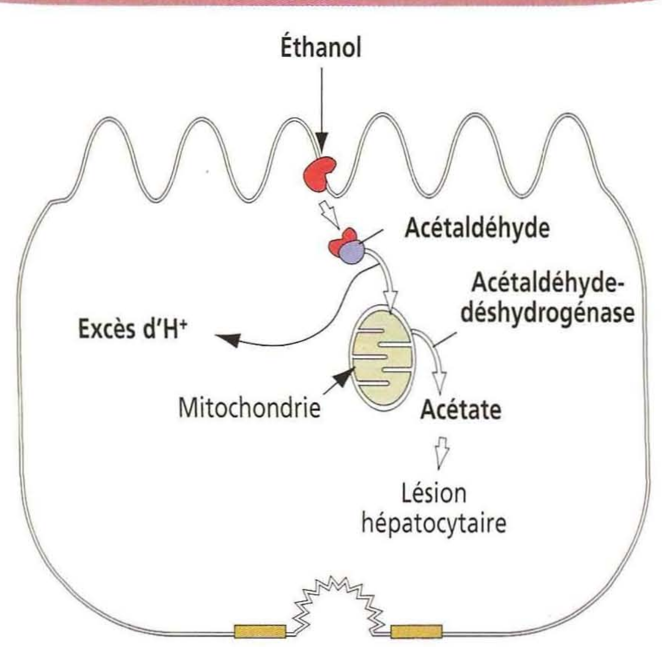
Des **enzymes** insérées dans la membrane du **réticulum endoplasmique lisse** sont impliquées dans les **mécanismes** suivants : (1) synthèse du cholestérol et des sels biliaires, (2) glucuro-conjugaison de la bilirubine, des stéroïdes et des médicaments, (3) dégradation du glycogène en glucose, (4) estérification des acides gras libres en triglycérides, (5) élimination de l'iode des hormones thyroïdiennes tri-iodothyronine (T_3) et thyroxine (T_4) et (6) **détoxification des médicaments liposolubles** comme le **phénobarbital**, au cours de laquelle le réticulum endoplasmique lisse est particulièrement développé.

L'**appareil de Golgi** contribue à la glycosylation des protéines sécrétoires et au tri des enzymes lysosomales. Des **lysosomes** dégradent les glycoprotéines vieillies du plasma internalisées au niveau du domaine basolatéral par un récepteur aux lectines de la membrane de l'hépatocyte — le **récepteur de l'asialoglycoprotéine** — ayant une affinité de liaison pour le galactose situé en position terminale après élimination de l'acide

Figure 17-17

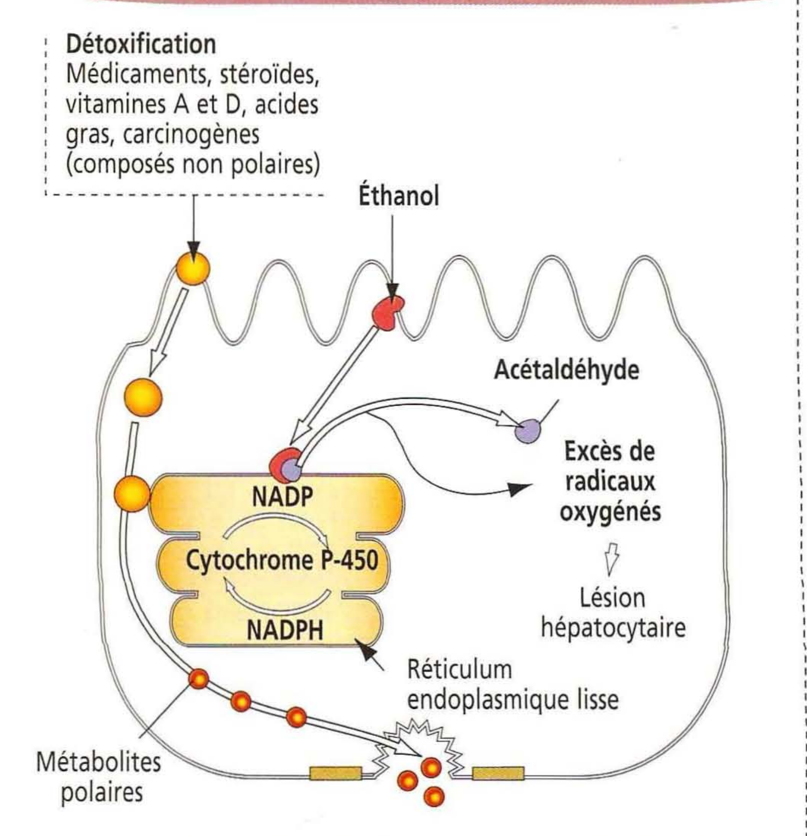
Métabolisme de l'éthanol dans les hépatocytes

La voie de l'alcool-déshydrogénase (ADH)

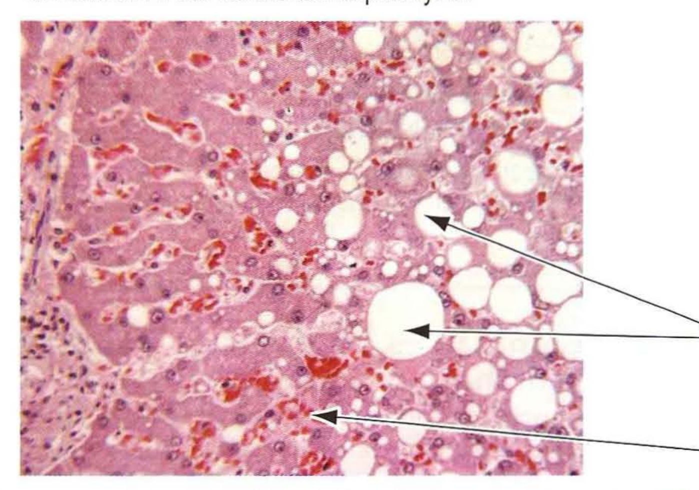


L'ADH est la voie essentielle. **L'alcool est oxydé en acétaldéhyde** dans le cytoplasme et **ce dernier est converti en acétate** dans les mitochondries. Un excès d'acétaldéhyde provoque des lésions des mitochondries, des cassures des microtubules et des altérations de protéines pouvant induire des réponses auto-immunes aboutissant à des lésions des hépatocytes.

Système microsomal d'oxydation de l'éthanol (MEOS)



La voie du MEOS est importante au cours de l'**intoxication alcoolique chronique**. Contrairement à la voie de l'ADH qui produit de l'acétaldéhyde et un excès d'H⁺, **la voie du MEOS produit de l'acétaldéhyde et un excès de radicaux oxygénés**. L'oxygène réactif produit entraîne des lésions hépatocytaires par peroxydation des lipides, aboutissant à des altérations de la membrane cellulaire. De plus, le dérèglement du système MEOS affecte les activités de détoxification de l'hépatocyte qui nécessitent la présence de cytochrome P-450 pour l'oxydation de médicaments variés, de toxiques, des vitamines A et D et de substances cancérigènes potentielles. L'accumulation de ces produits est souvent toxique.



On observe de volumineux dépôts graisseux dans le cytoplasme des hépatocytes d'un **foie stéatosique** au cours d'une intoxication alcoolique chronique.

Sinusoïde

sialique. Dans les hépatocytes, les lysosomes stockent du fer, qui peut exister sous forme de **ferritine soluble** ou de son produit de dégradation **insoluble**, l'**hémosidérine**.

Peroxysomes

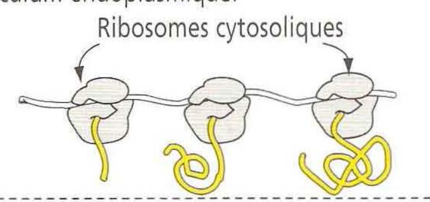
Les peroxysomes sont des **organites limités par une membrane**, contenant de fortes concentrations d'**oxydases** générant du **peroxyde d'hydrogène** (Figure 17-18). Du fait de la toxicité de ce métabolite, une enzyme, la **catalase**, dégrade le peroxyde d'hydrogène en **oxygène** et en eau. Ce processus catalytique se déroule dans les hépatocytes et les cellules du rein.

Les peroxysomes dérivent de peroxysomes préexistants par un processus de bourgeonnement. Puis l'organite importe ses protéines matricielles peroxysomales. Un peroxysome contient environ 50 enzymes impliquées dans des voies métaboliques variées. La biogenèse des peroxysomes et leur rôle dans des maladies héréditaires sont détaillées dans la Figure 17-18.

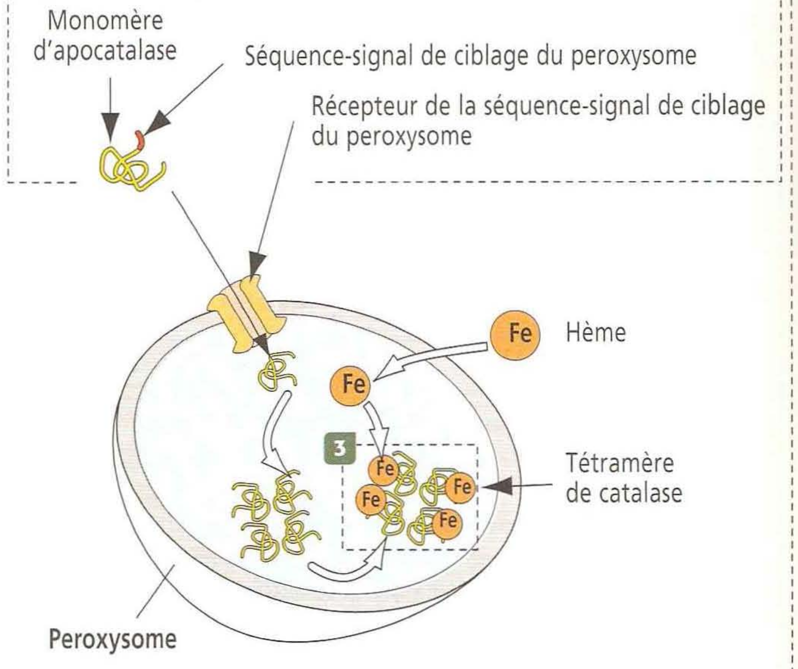
Figure 17-18

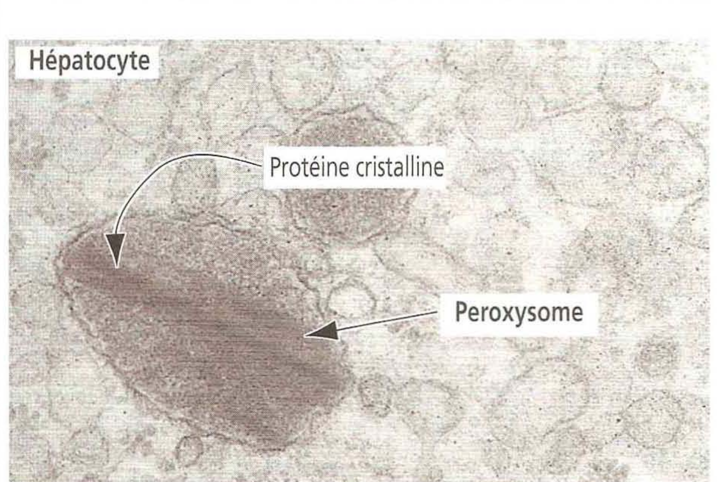
Le peroxysome

1 Les protéines du peroxysome sont synthétisées par des ribosomes libres dans le cytoplasme puis transportées à l'intérieur des peroxysomes. Les phospholipides et les protéines membranaires sont également importés par les peroxysomes à partir du réticulum endoplasmique.



2 Les protéines sont « prédestinées » pour l'intérieur du peroxysome par des acides aminés signaux (principalement Sér-Lys-Leu à l'extrémité C-terminale). D'autres acides aminés signaux destinent des protéines à la membrane du peroxysome. Les acides aminés signaux ne sont pas clivés.





4 Le **syndrome de Zellweger** est une maladie incompatible avec la vie, due à un défaut d'assemblage des peroxysomes par absence de transport des protéines enzymatiques (mais pas des protéines membranaires) vers l'intérieur du peroxysome.

Les enzymes peroxysomales nouvellement synthétisées restent dans le cytosol et sont finalement dégradées. Les cellules des patients atteints du syndrome de Zellweger contiennent des **peroxysomes vides**.

3 Une **catalase**, principale protéine du peroxysome, décompose H_2O_2 en H_2O.

La catalase est un tétramère de molécules d'apocatalase assemblées à l'intérieur du peroxysome.

De l'hème est ajoutée à chaque monomère pour l'empêcher de retourner vers le cytosol en traversant la membrane du peroxysome.

Application clinique : maladies du stockage hépatique (n.d.t. : maladies de surcharge)

Plusieurs maladies hépatiques peuvent se traduire par un excès de stockage de fer ou de cuivre. L'**hémochromatose héréditaire** est un exemple de maladie caractérisée par une augmentation de l'absorption du fer et son accumulation dans les lysosomes hépatocytaires. Une cirrhose et un cancer du foie peuvent compliquer une hémochromatose.

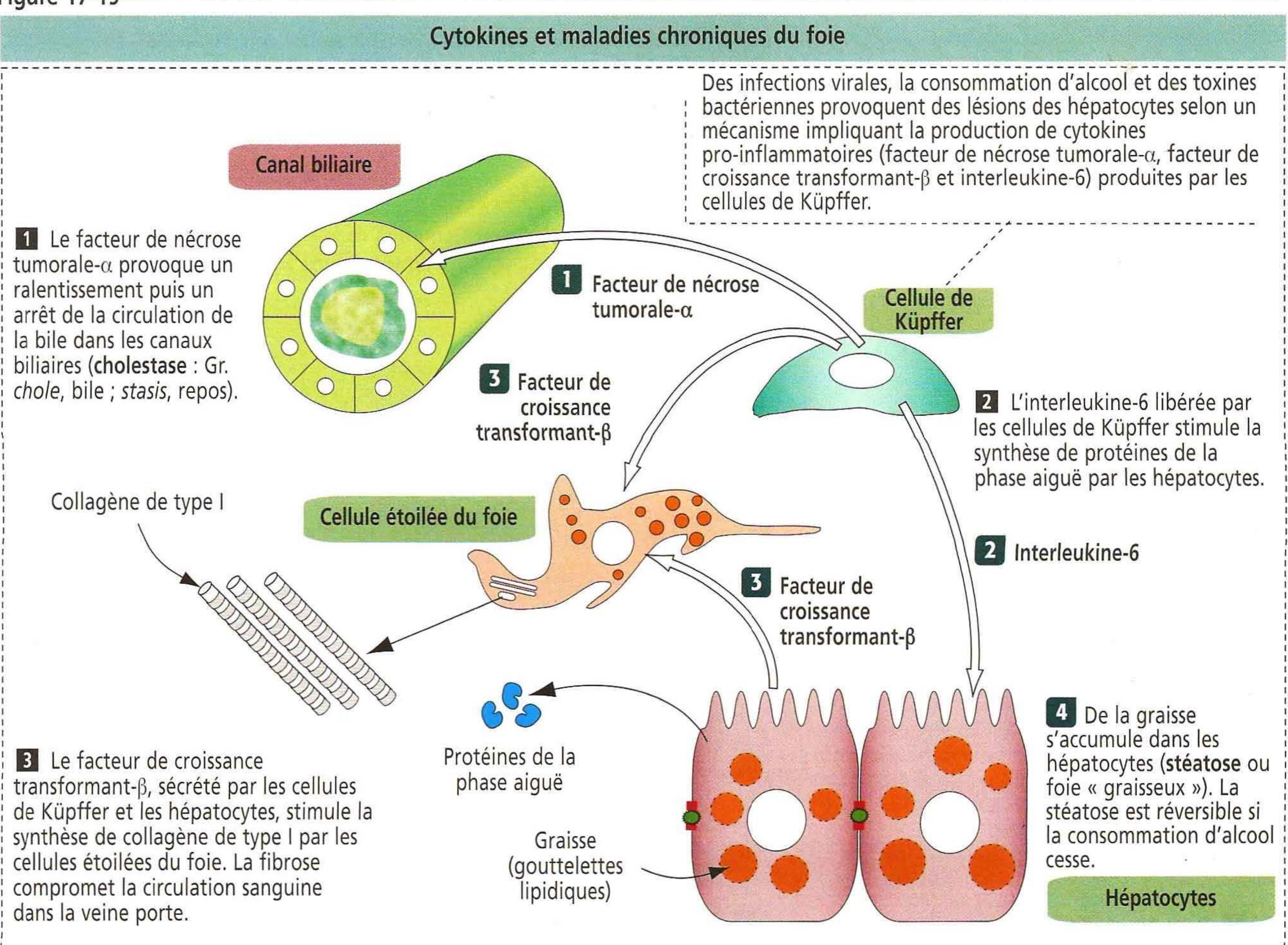
La **maladie de Wilson** (**dégénérescence hépatolenticulaire**) est une maladie héréditaire du métabolisme du cuivre dans laquelle des dépôts excessifs de cuivre dans les lysosomes du foie et du cerveau aboutissent à une hépatite chronique et à une cirrhose.

Application clinique : alcoolisme et surcharge graisseuse du foie (stéato-hépatite alcoolique)

Après avoir été absorbée au niveau gastrique, la plus grande partie de l'éthanol ingéré est transportée dans le foie où il est métabolisé en **acétaldéhyde** et en **acétate** dans les hépatocytes. L'éthanol est principalement oxydé par l'**alcool-déshydrogénase**, une enzyme NADH-dépendante. Ce mécanisme est appelé **voie de l'alcool-déshydrogénase** (ADH). Une voie métabolique supplémentaire est représentée par le **système microsomal d'oxydation de l'éthanol** (*microsomal ethanol-oxidizing system*, MEOS), présent dans le réticulum endoplasmique lisse. Ces deux voies sont schématisées par la Figure 17-17.

La consommation chronique d'alcool se traduit par une **infiltration graisseuse du foie** (un processus réversible si la consommation d'alcool cesse), une **stéato-hépatite** (infiltration graisseuse accompagnée d'une réaction inflammatoire), une **cirrhose** (proli-

Figure 17-19



fération collagène ou fibrose) et un **carcinome hépatocellulaire** (transformation maligne des hépatocytes).

La production de **facteur de nécrose tumorale-α** (TNF-α) est l'un des facteurs principaux d'altération hépatique. Le TNF-α déclenche la production d'autres cytokines. Le TNF-α, considéré comme une **cytokine pro-inflammatoire**, recrute les cellules inflammatoires responsables des lésions hépatiques et induit la production de collagène de type I par les **cellules étoilées du foie** (processus appelé fibrogenèse) en guise de cicatrisation.

Les lésions des hépatocytes aboutissent à la mort cellulaire programmée, ou apoptose, provoquée par l'activation de caspases, comme nous l'avons vu dans le Chapitre 3, Signalisation cellulaire. Nous avons également déjà vu que le **TNF-α** participait à différents mécanismes inflammatoires, notamment au niveau articulaire (voir Chapitre 5, Ostéogenèse) et à l'extravasation de cellules inflammatoires (voir Chapitre 10, Système immunitaire).

L'**éthanol** et certains **virus** ou **toxines induisent les cellules de Küpffer** à synthétiser du **facteur de nécrose tumorale-α** ainsi que du **facteur de croissance transformant-β** (TGF-β) et de l'**interleukine-6** (Figure 17-19). Le TGF-β stimule la production de collagène de type I par les cellules étoilées du foie qui augmentent en nombre. Le TNF-α agit sur les canaux biliaires en interférant avec la circulation de la bile (cholestase).

Application clinique de la cellule étoilée du foie

Les **cellules étoilées du foie**, encore appelées cellules de Ito, se localisent dans l'espace de Disse à proximité des sinusoïdes hépatiques. Ces cellules, d'origine mésenchymateuse, contiennent de la graisse et sont impliquées dans le stockage et le métabolisme de la vitamine A (Figure 17-20).

Dans des conditions pathologiques, les cellules étoilées du foie se transforment en cellules productrices de collagène. En plus de la synthèse et de la sécrétion de collagène de type I, les cellules étoilées du foie sécrètent de la **laminine**, des **protéoglycanes** et des

facteurs de croissance. Le dépôt de collagène et de composants de la matrice extracellulaire augmente, aboutissant à une fibrose progressive du foie, typique d'une **cirrhose.**

Les **cytokines**, produites par les cellules de Küpffer (voir Figures 17-19 et 17-20), stimulent la production de collagène par les cellules étoilées du foie. L'augmentation du dépôt de fibres de collagène et de matrice extracellulaire à l'intérieur de l'espace de Disse est suivie par la **perte des fenestrations et des jonctions communicantes des cellules endothéliales sinusoïdales.**

Au fur et à mesure que le processus de fibrose progresse, les cellules étoilées du foie se transforment en **myofibroblastes** comprimant la lumière des sinusoïdes et augmentant la résistance vasculaire. **Une augmentation de la résistance à la circulation du sang veineux portal dans les sinusoïdes hépatiques aboutit à l'hypertension portale observée dans la cirrhose.**

La bile : mécanisme de sécrétion

La bile est un produit de l'hépatocyte transporté par le canalicule biliaire, un canal extracellulaire situé entre des hépatocytes adjacents (Figure 17-21). Le canalicule biliaire délimite le **domaine apical** de l'hépatocyte. Le **domaine basolatéral** fait face à l'espace sinusoïdal. Des **jonctions serrées** entre les hépatocytes adjacents scellent le compartiment canaliculaire biliaire.

La bile possède quatre fonctions principales :

1. excrétion de **cholestérol**, de **phospholipides**, de **sels biliaires**, de **bilirubine conjuguée** et d'**électrolytes** (voir plus loin) ;

2. contribution à l'**absorption des graisses dans la lumière intestinale** (voir Chapitre 16, Partie inférieure du tube digestif) ;

3. transport d'**IgA** vers la muqueuse intestinale par l'intermédiaire de la circulation entéro-hépatique ;

4. excrétion de **produits métaboliques des médicaments** et des **métaux lourds** transformés dans l'hépatocyte.

Figure 17-20

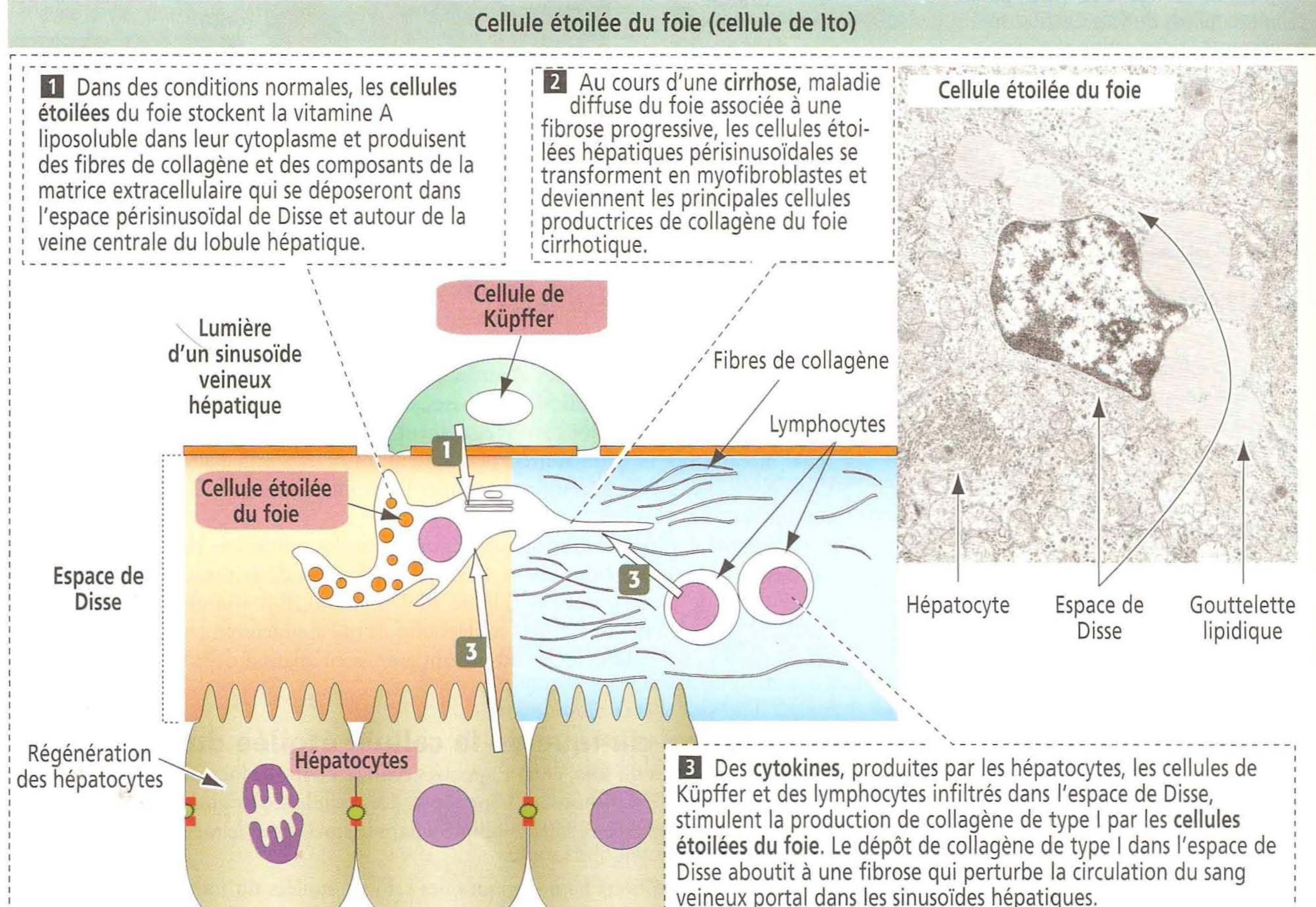
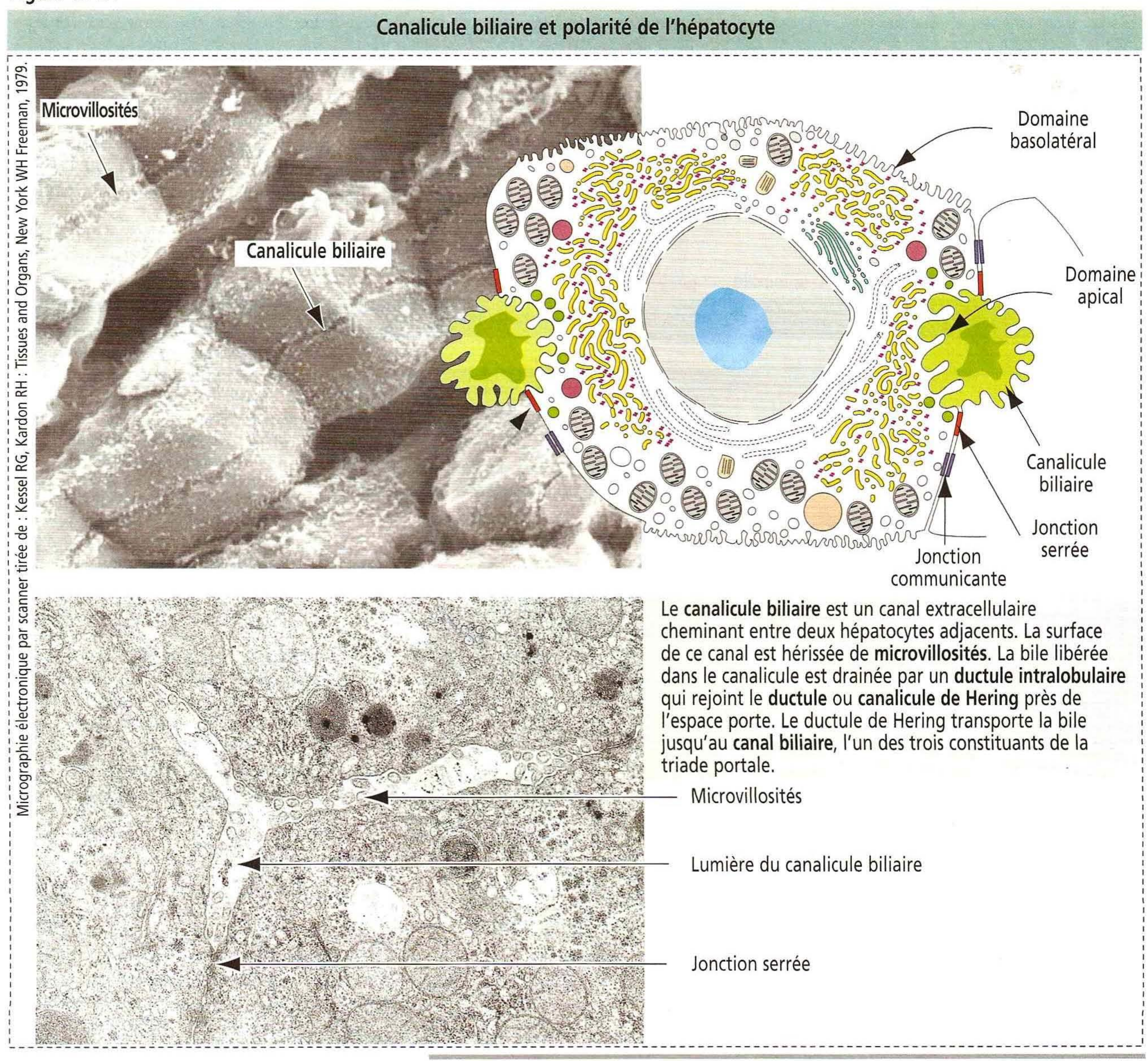


Figure 17-21

Canalicule biliaire et polarité de l'hépatocyte



Le **canalicule biliaire** est un canal extracellulaire cheminant entre deux hépatocytes adjacents. La surface de ce canal est hérissée de **microvillosités**. La bile libérée dans le canalicule est drainée par un **ductule intralobulaire** qui rejoint le **ductule** ou **canalicule de Hering** près de l'espace porte. Le ductule de Hering transporte la bile jusqu'au **canal biliaire**, l'un des trois constituants de la triade portale.

Le transport de la bile et d'autres substances organiques depuis l'hépatocyte vers la lumière du canalicule biliaire est un processus utilisant de l'adénosine triphosphate (ATP). Quatre transporteurs ATP-dépendants, présents dans la membrane plasmique canaliculaire, participent aux mécanismes de transport de la bile (voir Figure 17-22).

1. Le **transporteur de résistance multiple aux drogues 1** (MDR1) fait traverser la membrane plasmique au cholestérol.

2. Le **transporteur de résistance multiple aux drogues 2** (MDR2) transporte les phospholipides.

3. Le **transporteur anionique organique multispécifique** (MOAT) exporte la bilirubine glycuro- et glutathio-conjuguée.

4. Le **transporteur des acides biliaires** (BAT) transporte les sels biliaires.

Ces transporteurs à ATP appartiennent à la famille des **transporteurs ABC** caractérisés par des domaines de liaison à l'ATP hautement conservés, ou *ATP binding cassettes*. Le premier transporteur ABC découvert fut le produit du gène *mdr* (pour *multiple drug resistance*, résistance multiple aux drogues). Le gène mdr est fortement exprimé par les cellules cancéreuses et le produit qu'il code, le transporteur MDR, pompe les médicaments à l'extérieur des cellules, rendant les cellules cancéreuses résistantes aux chimiothérapies anticancéreuses (voir Le Noyau, dans le Chapitre 1, Épithéliums).

La sécrétion des acides biliaires génère le gradient osmotique nécessaire à la circulation osmotique de l'eau dans le canalicule biliaire. De plus, un **échangeur ionique** permet le passage des ions $HCO3^-$ et Cl^-. Enfin, des enzymes hydrolytiques associées à la membrane plasmique (**ectoenzymes**) du canalicule et du canal biliaire produisent des nucléosides et des acides aminés provenant du catabolisme, qui seront réabsorbés par les cellules épithéliales canalaires.

Un déficit génétique en MDR2 provoque une nécrose hépatocytaire focale, une prolifération des ductules biliaires et une réaction inflammatoire au niveau de l'espace porte. On détecte de très faibles taux de phospholipides dans la bile des sujets MDR2 mutants.



Figure 17-22

Transport de la bile dans le canalicule biliaire

La bile est constituée d'acides biliaires, de phospholipides, de cholestérol, d'eau et d'ions.

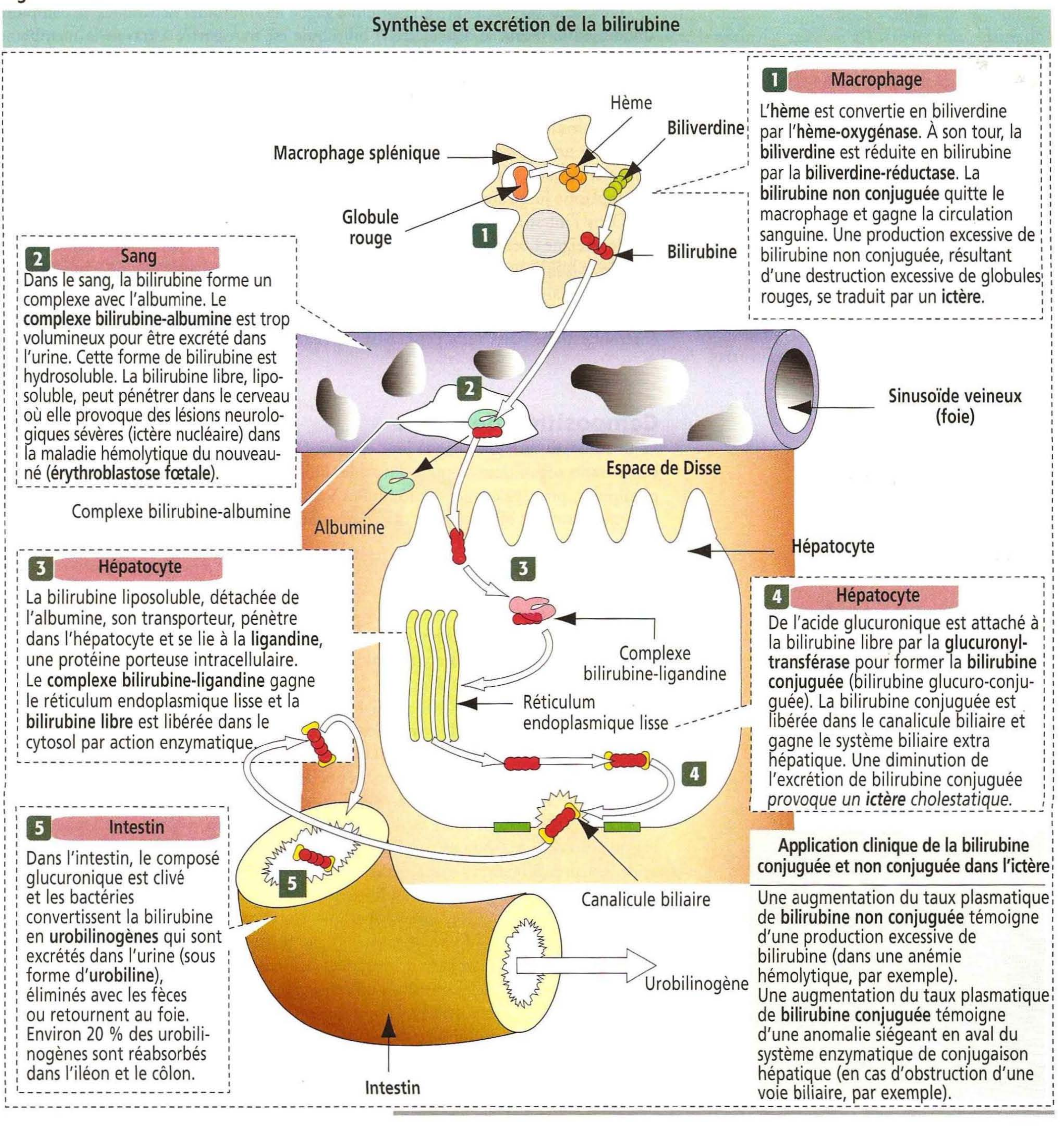
Des pompes d'exportation ATP-dépendantes situées dans la membrane plasmique du canalicule biliaire permettent le transport des composants de la bile. **MDR1 transporte le cholestérol ; MDR2 transporte les phospholipides ; MOAT exporte les conjugués au glutathion (bilirubine) ; BAT exporte les sels biliaires.**

Les phospholipides (principalement la phosphatidylcholine) stabilisent le cholestérol (empêchant la formation de calculs de cholestérol) et diminuent l'action détergente des sels biliaires dans l'intestin grêle. **Les sels biliaires émulsifient les lipides de l'alimentation dans l'intestin grêle.**

De nombreuses enzymes hydrolytiques de la face luminale du canalicule biliaire (**ectoenzymes**) génèrent des nucléosides et des acides aminés qui peuvent être captés par les cellules épithéliales canaliculaires.

Avec l'aimable autorisation de Tibor Barka, New York.

Figure 17-23



Métabolisme de la bilirubine

La bilirubine est le produit terminal du catabolisme de l'hème et provient pour environ 85 % de la destruction des globules rouges vieillis se déroulant principalement dans les macrophages spléniques (Figure 17-23).

La bilirubine est libérée dans la circulation où elle se lie à l'albumine qui la transporte vers le foie. **Contrairement à la bilirubine liée à l'albumine, la bilirubine libre est toxique pour le cerveau.** Rappelez-vous notre discussion concernant l'**érythroblastose fœtale** (voir Chapitre 6, Sang et hématopoïèse), correspondant à une maladie hémolytique induite par des anticorps survenant chez le fœtus du fait d'une incompatibilité de groupe sanguin fœto-maternelle. Le processus hémolytique génère des quantités anormalement élevées de bilirubine libre qui provoque des lésions irréversibles du système nerveux central (**ictère nucléaire**).

Lorsque la bilirubine liée à l'albumine gagne les sinusoïdes hépatiques, le **complexe albumine-bilirubine** se dissocie et la bilirubine est transportée à travers la membrane plasmique des hépatocytes après s'être fixée sur un récepteur membranaire. Dans l'hépatocyte, la bilirubine se lie à la **ligandine**, une protéine empêchant le reflux de bilirubine dans la circulation sanguine. Le **complexe bilirubine-ligandine** est transporté dans le réticulum endoplasmique lisse où **la bilirubine est conjuguée à l'acide glucuronique** par le système uridine diphosphate (UDP)-**glucuronyl transférase**. Cette réaction entraîne la formation d'un **complexe bilirubine-diglucuronide hydrosoluble** qui diffuse à travers le cytoplasme jusqu'aux canalicules biliaires où il est sécrété dans la bile.

Dans l'intestin grêle, la bilirubine conjuguée dans la bile reste intacte jusqu'à ce qu'elle atteigne l'iléon terminal et le côlon, où **les bactéries de la flore intestinale génèrent de la bilirubine libre.** La bilirubine non conjuguée est alors réduite en **urobilinogène.** La plus grande partie de l'urobilinogène est excrétée dans les fèces. Une petite partie retourne au foie grâce à un mécanisme d'absorption appelé **circulation biliaire entérohépatique.** Une autre petite partie est éliminée dans l'urine.

Composition de la bile

Le foie humain produit chaque jour environ 600 ml de bile. La bile est constituée de **composants organiques** (comme des **acides biliaires**, constituants principaux ; des **phospholipides**, principalement des lécithines ; du **cholestérol** ; et des **pigments biliaires**, correspondant à la **bilirubine**) et des **composants inorganiques** (surtout des **ions** Na^+ et Cl^-).

Les acides biliaires (acide cholique, acide chénodésoxycholique, acide désoxycholique et acide lithocholique) sont synthétisés par les hépatocytes. Les acides cholique et chénodésoxycholique sont synthétisés à partir du cholestérol et sont appelés **acides biliaires primaires.** Les acides désoxycholique et lithocholique sont appelés **acides biliaires secondaires** car ils sont produits dans la lumière intestinale par l'action des bactéries intestinales sur les acides biliaires primaires.

La voie de synthèse des acides biliaires est le mécanisme principal d'élimination du cholestérol de l'organisme. Des **micelles** se forment par agrégation de molécules d'acides biliaires conjuguées à de la taurine ou de la glycine. Le cholestérol est situé à l'intérieur des micelles. Les micelles ne contiennent pas de pigments biliaires.

La bile sécrétée par le foie est stockée dans la vésicule biliaire et libérée dans le duodénum au cours du repas pour faciliter la dégradation et l'absorption des graisses (voir Figure 16-9 dans le Chapitre 16, Partie inférieure du tube digestif). Environ 90 % des acides biliaires primaires et secondaires sont absorbés par les entérocytes à partir de la lumière intestinale et retournent au foie par l'intermédiaire de la veine porte. Ce mécanisme est appelé **circulation entérohépatique.** L'absorption des acides biliaires par l'entérocyte est médiée au niveau de la membrane plasmique apicale par une protéine de transport Na^+-dépendante et leur libération s'effectue au niveau de la membrane plasmique basolatérale sous le contrôle d'un échangeur anionique Na^+-indépendant.

Comme nous l'avons déjà vu, la bilirubine n'est pas absorbée dans l'intestin. La bilirubine est réduite en **urobilinogène** par les bactéries de la partie distale de l'intestin grêle et du côlon (voir Figure 17-23). L'urobilinogène est partiellement sécrété dans les fèces, mais une partie retourne au foie par l'intermédiaire de la veine porte et une autre partie est excrétée dans l'urine sous forme oxydée, l'**urobiline.**

Les acides biliaires établissent un gradient osmotique qui mobilise l'eau et les électrolytes dans le canalicule biliaire. Des ions HCO_3^-, sécrétés par les cellules épithéliales bordant les canaux biliaires, s'ajoutent à la bile qui devient alcaline tandis que les ions Na^+ et Cl^- et l'eau sont absorbés. La **sécrétine** augmente le transport actif d'HCO_3^- dans la bile.

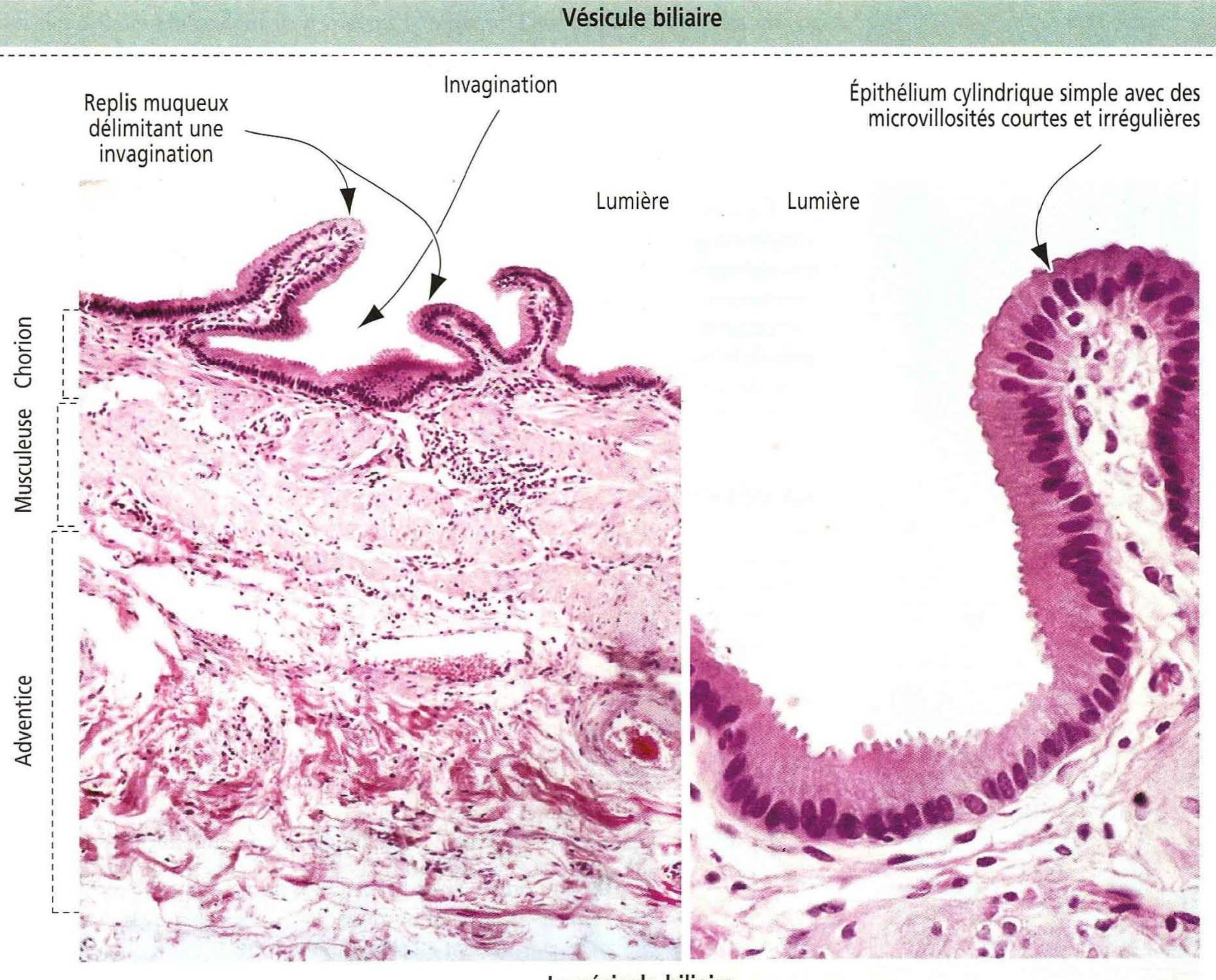
La circulation de la bile dans le duodénum dépend de (1) la pression sécrétoire générée par les hépatocytes sécrétant activement de la bile et (2) la résistance à l'écoulement exercée par le canal cholédoque et le **sphincter d'Oddi.**

Le sphincter d'Oddi est un épaississement de la couche musculaire circulaire du canal cholédoque, au niveau de son abouchement dans le duodénum. Au cours du jeûne, le sphincter d'Oddi est fermé et la bile circule dans la vésicule biliaire. La capacité de la vésicule biliaire à concentrer la bile de 5 à 20 fois compense ses possibilités de stockage limitées (20 à 50 ml de liquide) et la production continue de bile par le foie.

La sécrétion de bile au cours de la digestion d'un repas est déclenchée par la contraction de la musculeuse de la vésicule biliaire induite par la **cholécystokinine** en réponse à la présence de lipides dans la lumière intestinale, associée à l'activité musculaire du canal cholédoque, du sphincter d'Oddi et du duodénum. La cholécystokinine stimule la relaxation du sphincter d'Oddi, permettant à la bile de pénétrer dans le duodénum. Il faut remarquer que **la cholécystokinine exerce deux effets opposés** : elle stimule la **contraction musculaire** de la **vésicule biliaire** et induit le **relâchement musculaire** du sphincter d'Oddi.

Figure 17-24

Vésicule biliaire



La vésicule biliaire

Les principales fonctions de la vésicule biliaire sont :

1. La concentration (plus de 10 fois) et le stockage de la bile entre les repas.
2. La libération de bile par contraction de sa couche musculeuse en réponse à la stimulation de la **cholécystokinine** (produite par les cellules entéro-endocrines du duodénum) et à des **stimuli nerveux**, associée au **relâchement du sphincter d'Oddi** (un anneau musculaire entourant l'embouchure du canal cholédoque dans la paroi du duodénum).
3. La régulation de la pression hydrostatique à l'intérieur des voies biliaires.

Application clinique

La **cholestase** se définit par la diminution de la formation et de l'excrétion de la bile au niveau de l'hépatocyte (**cholestase intrahépatique**) ou une anomalie structurale (tumeur du pancréas ou des voies biliaires — cholangiocarcinome) ou mécanique (**lithiase biliaire**, due à des calculs) de l'excrétion de la bile (**cholestase extrahépatique**). Cliniquement, la cholestase est diagnostiquée sur (1) la présence dans le sang de bilirubine et d'acides biliaires sécrétés dans la bile en temps normal ; (2) l'élévation du taux sérique de **phosphatase alcaline** (une enzyme associée à la membrane plasmique du canalicule biliaire) ; (3) l'**exploration radiologique** (la plupart des calculs biliaires sont opaques aux rayons X et peuvent être détectés sur une simple radiographie).

Application clinique : conditions pathologiques affectant la sécrétion de bile

La sécrétion biliaire faisant intervenir les hépatocytes, les canaux biliaires, la vésicule biliaire et l'intestin, toute anomalie survenant le long de ce trajet peut être à l'origine d'un état pathologique. Par exemple, la destruction des hépatocytes par une infection virale (**hépatite virale**) ou des toxines peut entraîner une diminution de la production de bile et une augmentation de la bilirubine dans le sang (**ictère**).

Un obstacle à la circulation biliaire par un **calcul**, une **infection** ou une **tumeur** peut bloquer cette circulation, avec un reflux de la bile vers le foie puis la circulation systémique. Une fonction intestinale anormale peut compromettre la circulation entéro-hépatique, en particulier par l'élimination de sels biliaires dans le côlon pouvant provoquer une diarrhée.

Application clinique : hyperbilirubinémie

Plusieurs maladies peuvent s'observer lorsqu'une ou plusieurs étapes de la formation de la bilirubine sont altérées. Ces maladies ont pour signe caractéristique une **hyperbilirubinémie** — c'est-à-dire une augmentation de la concentration de bilirubine dans le sang (supérieure à 0,1 mg/ml).

Un déficit héréditaire en **UDP-glucuronyl transférase**, observé dans la **maladie de Crigler-Najjar**, entraîne un défaut de conjugaison de la bilirubine dans les hépatocytes et l'absence de bilirubine conjuguée dans la bile. Les enfants atteints de cette maladie développent une **encéphalopathie due à la bilirubine**.

Le **syndrome de Dubin-Johnson** est une maladie familiale liée à un **déficit du transport de la bilirubine conjuguée dans les canalicules biliaires**. De façon plus générale, les patients atteints de ce syndrome présentent des anomalies de transport et d'excrétion des anions organiques.

La vésicule biliaire

Les principales fonctions de la vésicule biliaire sont le **stockage**, la **concentration** et la **libération de la bile**. La bile diluée provenant des canaux hépatiques est transportée par le canal cystique jusqu'à la vésicule biliaire. Après concentration, la bile est libérée dans le canal cholédoque (n.d.t. : via le canal cystique).

La paroi de la vésicule biliaire est constituée d'une **muqueuse**, d'une **musculeuse** et d'une **adventice** (Figure 17-24). La partie de la vésicule qui ne fait pas face au foie est recouverte par le péritoine.

La muqueuse émet de multiples **replis** bordés par un **épithélium cylindrique simple** reposant sur un chorion contenant un **plexus vasculaire**. Ces replis délimitent des invaginations appelées **sinus de Rokitansky-Aschoff**. Dans la **région du collet** de la vésicule, le chorion contient des **glandes tubulo-acineuses**.

La vésicule biliaire est dépourvue de sous-muqueuse. La **musculeuse** est représentée par des faisceaux de muscle lisse associés à des fibres de collagène et élastiques.

18. SYSTÈME NEURO-ENDOCRINIEN

Généralités sur le système hypothalamo-hypophysaire

L'hypothalamus et l'hypophyse (également appelée **glande pituitaire**) forment un réseau neuro-endocrinien connecté appelé **système hypothalamo-hypophysaire**.

Le système hypothalamo-hypophysaire comprend deux parties : (1) le **système hypothalamo-adénohypophysaire**, reliant l'hypothalamus à la partie antérieure de l'hypophyse et (2) le **système hypothalamo-neurohypophysaire**, reliant l'hypothalamus à la partie postérieure de l'hypophyse.

L'**hypothalamus**, correspondant au plancher du diencéphale et formant une partie des parois du troisième ventricule, est constitué d'amas de neurones, appelés **noyaux**, dont certains sécrètent des hormones. Ces **cellules neuro-endocrines** sont situées **en arrière** de la barrière hémo-méningée mais leurs produits de sécrétion sont libérés **à l'extérieur** de cette barrière.

Les cellules neuro-endocrines de l'hypothalamus exercent des effets **positifs** et **négatifs** sur la glande pituitaire par l'intermédiaire de peptides appelés **hormones** ou **facteurs stimulants** et **inhibiteurs**, ont un **temps de réponse très court** (quelques fractions de seconde) aux neurotransmetteurs et envoient des **axones** dans la neurohypophyse.

Dans la **neurohypophyse**, les terminaisons axoniques des cellules neuro-endocrines renferment d'abondants granules de stockage contenant des hormones peptidiques liées à une **protéine de transport**, la **neurophysine**. Les hormones et les protéines de transport sont libérées ensemble par exocytose dans des capillaires fenêtrés voisins sous le contrôle de stimuli nerveux.

L'**hypophyse antérieure** est richement vascularisée. Elle possède un réseau capillaire fenêtré (appelé **plexus primaire**) situé à la partie inférieure de l'hypothalamus, ou tige pituitaire. Le plexus primaire est relié à un **plexus secondaire** situé dans le lobe antérieur de l'hypophyse par des **veines portes**, formant la **circulation portale hypothalamo-hypophysaire**.

Les hormones de l'hypophyse antérieure sont produites par des cellules épithéliales, stockées dans des granules — sans protéines de transport — et libérées de façon **cyclique**, **rythmique** ou **pulsatile** dans le plexus capillaire secondaire sous l'influence de stimuli endocriniens.

Les effets des hormones provenant des cellules épithéliales de l'hypophyse antérieure ont un **temps de réponse plus long** (en minutes ou en heures) et peuvent persister pendant plusieurs jours, voire un mois.

L'hypophyse

L'hypophyse (Gr. *hypo*, sous ; *physis*, croissance) est constituée de deux tissus embryologiquement distincts (Figure 18-1) : (1) l'**adénohypophyse**, correspondant à la partie **épithéliale glandulaire** et (2) la **neurohypophyse**, correspondant à la **partie neurale**.

L'**adénohypophyse** comprend trois parties. (1) Le **lobe antérieur**, ou **pars distalis**, représente la partie principale de la glande. (2) Le **lobe tubéral** ou **pars tuberalis** enveloppe, comme un manchon partiel ou total, la tige infundibulaire, un composant neural. Ensemble, ils constituent la tige pituitaire. (3) Le **lobe intermédiaire**, ou **pars intermedia**, est rudimentaire chez l'adulte. Il s'agit d'une bande étroite séparant le lobe antérieur de la neurohypophyse.

La **neurohypophyse** est composée de deux parties : le **lobe neural**, ou **pars nervosa**, et l'**infundibulum**. L'infundibulum, à son tour, comprend deux parties : la **tige infundibulaire** et l'**éminence médiane**, une expansion de l'hypothalamus en forme d'entonnoir.

Origine embryologique de l'hypophyse

L'hypophyse antérieure et la neurohypophyse ont des origines embryologiques différentes (Figure 18-2). L'hypophyse antérieure dérive d'une évagination (**poche de Rathke**) du revêtement ectodermique de la future cavité buccale s'étendant de bas en haut vers la neurohypophyse en développement. La neurohypophyse se développe à

Figure 18-2

Développement de l'hypophyse

1 Un diverticule — appelé **infundibulum** — se développe dans le plancher du diencéphale et s'étend vers le stomodeum.

2 Simultanément, une zone ectodermique du toit du stomodeum s'invagine pour former un diverticule appelé **poche de Rathke**.

3 La poche de Rathke s'allonge vers l'infundibulum.

4 La tige infundibulaire descend le long de la face dorsale de la poche de Rathke en développement.

Infundibulum

Diencéphale

Infundibulum

Stomodeum

Notochorde

Deux molécules de signalisation provenant du diencéphale contrôlent le développement de la poche de Rathke : (1) la **protéine morphogénétique osseuse-4** induit la formation d'une ébauche de poche ; (2) le **facteur de croissance des fibroblastes-8** active les gènes régulateurs clés ***Lhx3*** et ***Lhx4*** et le développement de l'ébauche de poche en poche définitive qui en résulte. *Lhx3* appartient à la famille des **gènes à homéobox de type Lim**.

Récessus infundibulaire

Lobe postérieur

Lobe antérieur

La couche interne de la poche de Rathke devient le lobe intermédiaire

Os sphénoïde en développement

Toit du pharynx

5 En régressant, le pédicule pharyngo-hypophysaire reliant la poche de Rathke au stomodeum peut laisser persister un tissu résiduel pouvant se cancériser ultérieurement (**craniopharyngiome**).

Les capillaires naissant du plexus capillaire primaire s'étendent vers le bas dans l'infundibulum et le lobe tubéral pour former les **veines portes. Les capillaires nés des veines portes forment un second plexus capillaire qui vascularise l'hypophyse antérieure et reçoit les sécrétions des cellules endocrines de l'hypophyse antérieure. L'hypophyse antérieure ne possède pas de vascularisation sanguine artérielle directe.**

Le système porte hypothalamo-hypophysaire permet (1) le transport des hormones hypothalamiques stimulantes et inhibitrices depuis le plexus capillaire primaire vers les cellules épithéliales productrices d'hormones de l'hypophyse antérieure ; (2) la sécrétion des hormones de l'hypophyse antérieure dans le plexus capillaire secondaire vers la circulation générale et (3) l'intégration fonctionnelle de l'hypothalamus avec l'hypophyse antérieure, assurée par les veines **portes**.

Un **troisième plexus capillaire**, dérivé de l'artère hypophysaire inférieure, irrigue la neurohypophyse. Ce troisième plexus capillaire recueille les sécrétions des cellules neuroendocrines présentes dans l'hypothalamus. Les produits de sécrétion (vasopressine et ocytocine) sont transportés le long des axones jusqu'à la neurohypophyse.

Histologie du lobe antérieur (pars distalis)

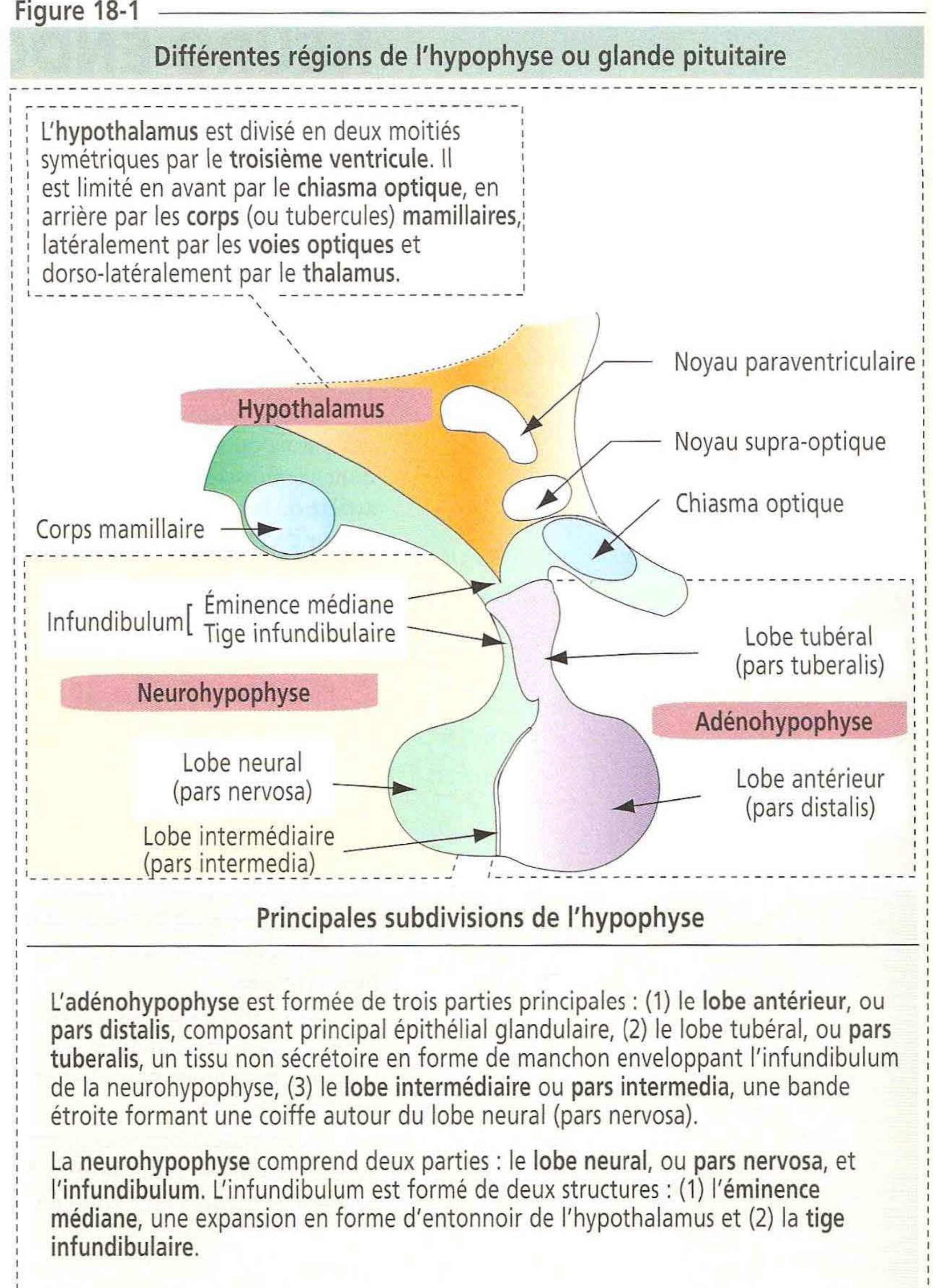
Le lobe antérieur est formé de trois composants : (1) des cordons de **cellules épithéliales** (Figure 18-4) ; (2) un **tissu conjonctif** de soutien réduit au minimum et (3) des **capillaires fenêtrés** (sinusoïdes, Figure 18-5) faisant partie du plexus capillaire secondaire.

Il n'existe pas de barrière sang-cerveau au niveau de l'hypophyse antérieure.

Les cellules épithéliales se disposent en cordons entourant les capillaires fenêtrés véhiculant le sang provenant de l'hypothalamus. Les hormones sécrétées diffusent dans un réseau de capillaires qui se drainent dans les veines hypophysaires puis dans les sinus veineux.

Figure 18-1

Différentes régions de l'hypophyse ou glande pituitaire



Principales subdivisions de l'hypophyse

L'**adénohypophyse** est formée de trois parties principales : (1) le **lobe antérieur**, ou **pars distalis**, composant principal épithélial glandulaire, (2) le lobe tubéral, ou **pars tuberalis**, un tissu non sécrétoire en forme de manchon enveloppant l'infundibulum de la neurohypophyse, (3) le **lobe intermédiaire** ou **pars intermedia**, une bande étroite formant une coiffe autour du lobe neural (pars nervosa).

La **neurohypophyse** comprend deux parties : le **lobe neural**, ou **pars nervosa**, et l'**infundibulum**. L'infundibulum est formé de deux structures : (1) l'**éminence médiane**, une expansion en forme d'entonnoir de l'hypothalamus et (2) la **tige infundibulaire**.

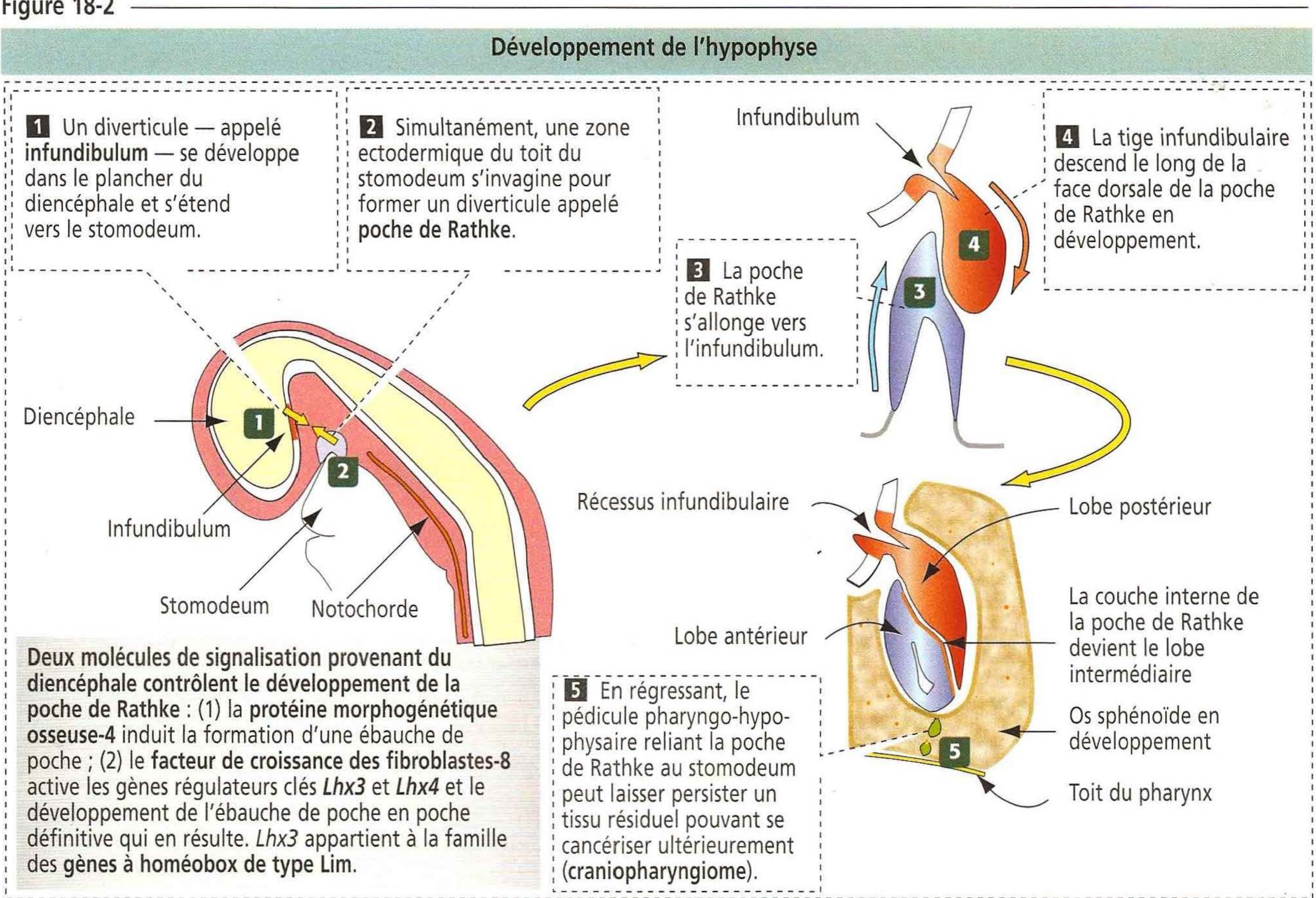
partir d'une **excroissance infundibulaire descendant du plancher du diencéphale**. Le pédicule pharyngo-hypophysaire, reliant la poche de Rathke au stomodeum, disparaît. En revanche, la tige de connexion de la neurohypophyse persiste sous la forme de la tige infundibulaire.

La poche de Rathke se développe en trois régions différentes : (1) les cellules de la face antérieure de la poche donnent naissance au lobe antérieur (la masse de la glande), (2) les cellules de la face postérieure colonisent la tige infundibulaire et (3) les extensions supérieures de la poche entourent la tige infundibulaire, formant le lobe tubéral.

Vascularisation sanguine de l'hypophyse : circulation portale hypothalamo-hypophysaire

L'**artère hypophysaire supérieure** (dérivant des artères carotides internes, Figure 18-3) pénètre dans l'éminence médiane et la partie supérieure de la tige infundibulaire, et forme le **premier plexus capillaire sinusoïdal** (**plexus capillaire primaire**) qui reçoit la sécrétion des cellules neuro-endocrines regroupées dans les **noyaux hypophysiotropes** de l'hypothalamus.

Figure 18-2



Les capillaires naissant du plexus capillaire primaire s'étendent vers le bas dans l'infundibulum et le lobe tubéral pour former les **veines portes. Les capillaires nés des veines portes forment un second plexus capillaire qui vascularise l'hypophyse antérieure et reçoit les sécrétions des cellules endocrines de l'hypophyse antérieure. L'hypophyse antérieure ne possède pas de vascularisation sanguine artérielle directe.**

Le système porte hypothalamo-hypophysaire permet (1) le transport des hormones hypothalamiques stimulantes et inhibitrices depuis le plexus capillaire primaire vers les cellules épithéliales productrices d'hormones de l'hypophyse antérieure ; (2) la sécrétion des hormones de l'hypophyse antérieure dans le plexus capillaire secondaire vers la circulation générale et (3) l'intégration fonctionnelle de l'hypothalamus avec l'hypophyse antérieure, assurée par les veines **portes**.

Un **troisième plexus capillaire**, dérivé de l'artère hypophysaire inférieure, irrigue la neurohypophyse. Ce troisième plexus capillaire recueille les sécrétions des cellules neuroendocrines présentes dans l'hypothalamus. Les produits de sécrétion (vasopressine et ocytocine) sont transportés le long des axones jusqu'à la neurohypophyse.

Histologie du lobe antérieur (pars distalis)

Le lobe antérieur est formé de trois composants : (1) des cordons de **cellules épithéliales** (Figure 18-4) ; (2) un **tissu conjonctif** de soutien réduit au minimum et (3) des **capillaires fenêtrés** (sinusoïdes, Figure 18-5) faisant partie du plexus capillaire secondaire.

Il n'existe pas de barrière sang-cerveau au niveau de l'hypophyse antérieure.

Les cellules épithéliales se disposent en cordons entourant les capillaires fenêtrés véhiculant le sang provenant de l'hypothalamus. Les hormones sécrétées diffusent dans un réseau de capillaires qui se drainent dans les veines hypophysaires puis dans les sinus veineux.

Figure 18-3

Vascularisation sanguine de l'hypophyse

Vascularisation sanguine de l'hypophyse

L'**artère hypophysaire supérieure** forme un **plexus capillaire primaire** dans l'infundibulum (formé par l'éminence médiane et la tige infundibulaire). Le plexus capillaire primaire reçoit des hormones stimulantes et inhibitrices provenant des **noyaux neuro-endocrines hypothalamiques hypophysiotropes.**

Le plexus capillaire primaire se draine dans des **veines portes**. Ces dernières véhiculent le sang jusqu'au **plexus capillaire secondaire** associé aux cellules basophiles et acidophiles. Par ce mécanisme, les facteurs stimulants et inhibiteurs d'origine hypothalamique agissent directement sur les cellules du lobe antérieur (pars distalis) pour réguler leur fonction endocrine.

Les plexus capillaires primaire et secondaire, reliés entre eux par les veines portes, constituent le **système porte hypothalamo-hypophysaire**.

L'**artère hypophysaire inférieure** irrigue le lobe postérieur, formant un plexus capillaire qui collecte la vasopressine (hormone antidiurétique) et l'ocytocine produites respectivement par les noyaux supra-optiques et les noyaux paraventriculaires.

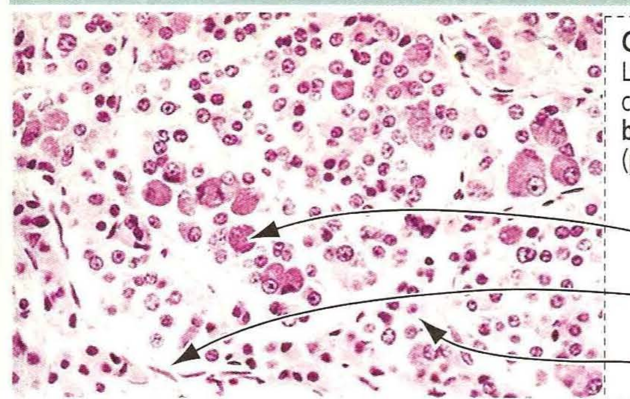
Les artères hypophysaires supérieure et inférieure sont reliées entre elles par l'**artère trabéculaire**.

L'hypophyse antérieure contient trois types distincts de cellules endocrines (voir Figure 18-4) : (1) des cellules **acidophiles** (cellules colorées par les colorants acides), prédominant à la périphérie de la glande ; (2) des cellules **basophiles** (cellules colorées par les colorants basiques et PAS-positives), prédominant au centre de la glande ; et (3) des cellules **chromophobes** (cellules dont le cytoplasme ne se colore pas).

Les cellules acidophiles sécrètent deux **hormones peptidiques** essentielles : l'**hormone de croissance** et la **prolactine**. Les cellules basophiles sécrètent des **hormones glycoprotéiques** : l'**hormone folliculo-stimulante** (FSH), l'**hormone lutéinisante** (LH),

Figure 18-4

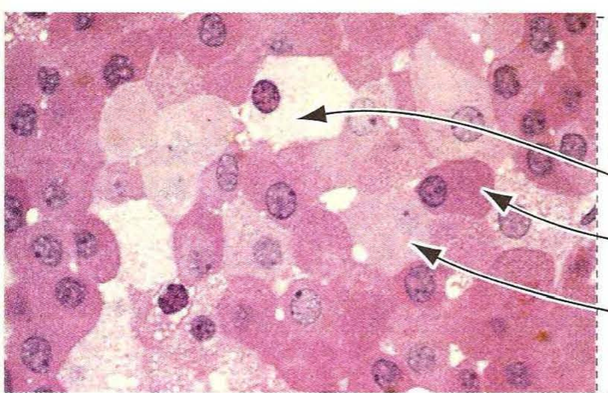
Critères d'identification des cellules basophiles, acidophiles et chromophobes de l'hypophyse antérieure



Coloration à l'hématoxyline-éosine (HE)
L'hypophyse antérieure est constituée d'amas de cellules épithéliales accolés à des capillaires fenêtrés. Avec l'HE, le cytoplasme des cellules **basophiles** est coloré en **bleu-violet (glycoprotéines)** et celui des cellules **acidophiles** en **rose pâle (protéines)**. Les cellules chromophobes ont un cytoplasme très légèrement rosé.



Coloration trichromique (bleu d'aniline, orange G et azocarmin)
Avec cette coloration trichromique, le cytoplasme des cellules **basophiles** est **bleu-violet** et celui des cellules **acidophiles** est **orange**. Les cellules chromophobes apparaissent légèrement bleutées. Les globules rouges présents dans la lumière des capillaires sont **fortement colorés en orange.**



Coupe en résine colorée à la fuchsine basique et à l'hématoxyline
La forme polygonale des cellules épithéliales de l'hypophyse antérieure est bien mise en évidence sur cette préparation. **Le cytoplasme des cellules basophiles est rose foncé, celui des cellules acidophiles est plus clair, tandis que celui des cellules chromophobes est pour ainsi dire incolore.**



Immunohistochimie (immunoperoxydase)
Un anticorps dirigé contre la chaîne β de la FSH a été utilisé pour caractériser les cellules gonadotropes de l'hypophyse antérieure présentes sur cette préparation. L'utilisation d'anticorps spécifiques des hormones produites dans l'hypophyse antérieure a permis (1) l'identification précise de toutes les cellules productrices d'hormones de l'hypophyse antérieure ; (2) la mise en évidence d'**adénomes** hormono-sécrétants ; (3) la compréhension des mécanismes de rétro-contrôle (*feed-back*) négatif et positif régulant la sécrétion des hormones hypophysaires.

l'**hormone thyréotrope** (TSH) et l'**hormone adrénocorticotrope** (ACTH) ou corticotropine. Les cellules chromophobes incluent des cellules vidées de leur contenu hormonal et ayant perdu l'affinité tinctoriale typique des cellules acidophiles et basophiles.

L'identification précise des cellules endocrines de l'hypophyse antérieure repose sur l'**immunohistochimie** qui met en évidence leur contenu hormonal en utilisant des anticorps spécifiques (voir Figure 18-4).

Hormones sécrétées par les cellules acidophiles : hormone de croissance et prolactine

Les cellules acidophiles sécrètent de l'**hormone de croissance**, encore appelée **somatotropine.** Ces cellules acidophiles, appelées **somatotropes**, représentent une large proportion (40 à 50 %) des cellules de l'hypophyse antérieure. Les cellules sécrétant la

Figure 18-5

Réseau vasculaire et ultrastructure de l'hypophyse antérieure

Microscopie optique (*plastic section*)
Les cellules du lobe antérieur sont entourées de sinusoïdes (capillaires fenêtrés) qui reçoivent les hormones sécrétées. Ces dernières sont ensuite transportées dans le courant sanguin pour réguler la fonction de cellules-cibles.

Microscopie électronique
La microscopie électronique a permis d'établir la **taille**, la **répartition** et le **contenu** des granulations sécrétoires cytoplasmiques des cellules endocrines de l'hypophyse antérieure, ainsi que le **mode de synthèse** et de **sécrétion** des différentes hormones qu'elles contiennent.

prolactine, ou **lactotropes**, représentent 15 à 20 % de la population cellulaire totale de l'hypophyse antérieure.

Hormone de croissance (*growth hormone*, GH)

L'hormone de croissance est un peptide de 191 acides aminés de long (22kDa). Elle possède les caractéristiques suivantes (Figure 18-6) : (1) elle présente des homologies structurales avec la prolactine et l'hormone lactogène placentaire. Les activités de ces trois hormones se recouvrent partiellement. (2) Elle est libérée dans la circulation sanguine sur un mode pulsatile au cours d'une période de 24 heures où alternent sommeil et veille, avec un **pic de sécrétion** se produisant **tôt le matin, avant le réveil**. (3) Malgré son nom, l'hormone de croissance n'agit pas directement sur la croissance ; en fait, elle agit en stimulant la production d'***insulin-like growth factor-1*** (**IGF-1**), encore appelé **somatomédine C**, par les hépatocytes. Le récepteur cellulaire de l'IGF-1 est similaire à celui de l'insuline (formé par des dimères de deux glycoprotéines avec des domaines tyrosine-kinase intracytoplasmiques). (4) La libération de l'hormone de croissance est régulée par deux neuropeptides.

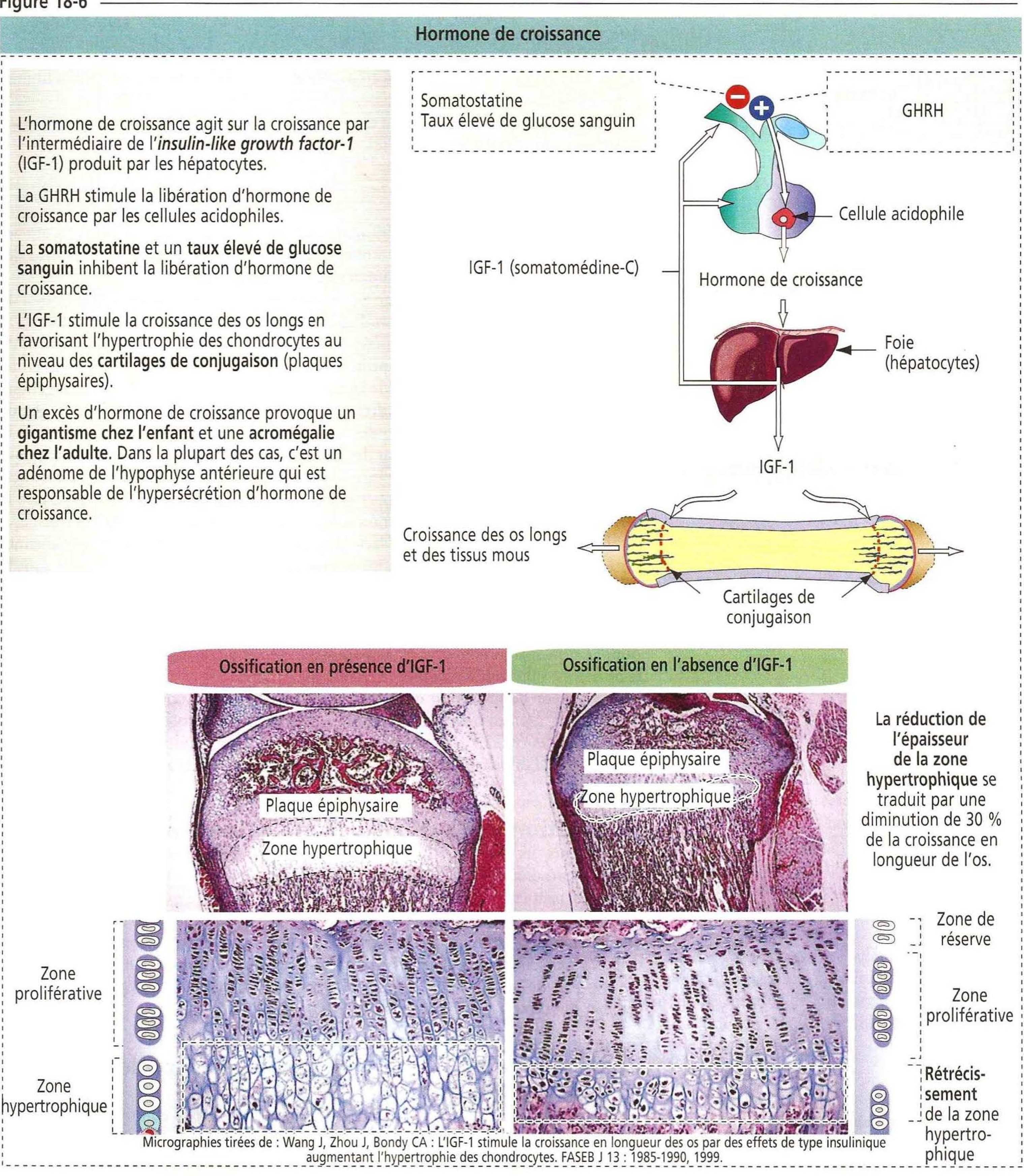
L'hormone de libération de l'hormone de croissance (*growth hormone-releasing hormone*, GHRH, un peptide de 44 acides aminés) exerce un effet **stimulant**. La **somatostatine** (un peptide de 14 acides aminés) et un **taux élevé de glucose dans le sang** exer-

cent un effet inhibiteur. La GHRH et la somatostatine proviennent toutes deux de l'hypothalamus.

L'IGF-1 (7,5 kDa) stimule globalement la croissance des os et des tissus mous. Chez l'enfant, l'IGF-1 stimule la croissance des os longs au niveau des cartilages de conjugaison. L'activité de l'hormone de croissance est déterminée par le dosage sanguin de l'IGF-1. **Une diminution du taux d'IGF-1 dans le sérum stimule la libération d'hormone de croissance.**

Les cellules-cibles de l'IGF sécrètent plusieurs **protéines de liaison à l'IGF** et des **protéases.** Ces dernières régulent la libération et l'action de l'IGF sur les cellules-cibles en réduisant la quantité de protéines de liaison à l'IGF disponible.

Figure 18-6



Micrographies tirées de : Wang J, Zhou J, Bondy CA : L'IGF-1 stimule la croissance en longueur des os par des effets de type insulinique augmentant l'hypertrophie des chondrocytes. FASEB J 13 : 1985-1990, 1999.

Application clinique : gigantisme (chez l'enfant) et acromégalie (chez l'adulte)

Une tumeur bénigne de l'hypophyse, appelée **adénome**, peut être à l'origine d'une sécrétion **excessive** d'hormone de croissance.

Lorsque la tumeur hormono-sécrétante apparaît dans l'enfance ou à la puberté, à une période où les cartilages de conjugaison sont encore en activité, on observe un **gigantisme** (Gr. *gigas*, géant ; très grande taille). Si la sécrétion excessive d'hormone de croissance survient à l'âge adulte, lorsque les cartilages de conjugaison sont devenus inactifs, on parle **d'acromégalie** (Gr. *akron*, fin ou extrémité ; *megas*, grand). Dans l'acromégalie, les mains, les pieds, les mâchoires et les tissus mous deviennent anormalement grands. La longueur des os longs n'augmente pas mais le cartilage (nez, oreilles) et les os membraneux (mandibule et voûte crânienne) continuent à grandir, provoquant des déformations grossières.

Un adénome sécrétant de l'hormone de croissance ne le fait pas sur le mode pulsatile physiologique. La sécrétion d'hormone de croissance n'est pas inhibée par l'administration de glucose.

Une **diminution** de la sécrétion d'hormone de croissance chez l'enfant provoque un **nanisme** (taille anormalement petite).

Prolactine

La prolactine est une protéine de 199 acides aminés (22 kDa) à simple chaîne. La prolactine, l'hormone de croissance et l'hormone lactogène placentaire humaine possèdent des homologies de séquences d'acides aminés et d'activité globale.

Le rôle essentiel de la prolactine est de stimuler le déclenchement et le maintien de la lactation au cours du post-partum (Figure 18-7). La **lactation** fait intervenir les mécanismes suivants : (1) la **mammogenèse**, c'est-à-dire la croissance et le développement de la glande mammaire, est stimulée principalement par les œstrogènes et la progestérone en association avec la prolactine et le lactogène placentaire humain. (2) La **lactogenèse**, ou initiation de la lactation, est déclenchée par la prolactine agissant sur la glande mammaire développée sous l'action des œstrogènes et de la progestérone. Au cours de la grossesse, la lactation est inhibée par des taux élevés d'œstrogènes et de progestérone qui diminuent au moment de la délivrance. En clinique, on utilise l'œstradiol ou des antagonistes de la prolactine pour stopper la lactation. (3) La **galactopoïèse**, c'est-à-dire le maintien de la production de lait, nécessite à la fois de la prolactine et de l'ocytocine.

Les effets de la prolactine, du lactogène placentaire et des hormones stéroïdiennes sur le développement de la glande mammaire pendant la lactation sont étudiés dans le Chapitre 23, Fécondation, formation du placenta et lactation.

Contrairement à d'autres hormones de l'hypophyse antérieure, **la sécrétion de prolactine est essentiellement régulée par une inhibition plutôt que par une stimulation**. Le principal inhibiteur est la **dopamine**. La sécrétion de dopamine est stimulée par la prolactine pour inhiber sa propre sécrétion.

Le **facteur de libération de la prolactine** (PRF) et l'**hormone de libération de la TSH** (TRH) exercent un effet **stimulant** sur la libération de prolactine. La prolactine est sécrétée par les cellules acidophiles de façon pulsatile coïncidant avec ou faisant suite à chaque tétée. **Les pics intermittents de prolactine stimulent la synthèse du lait.**

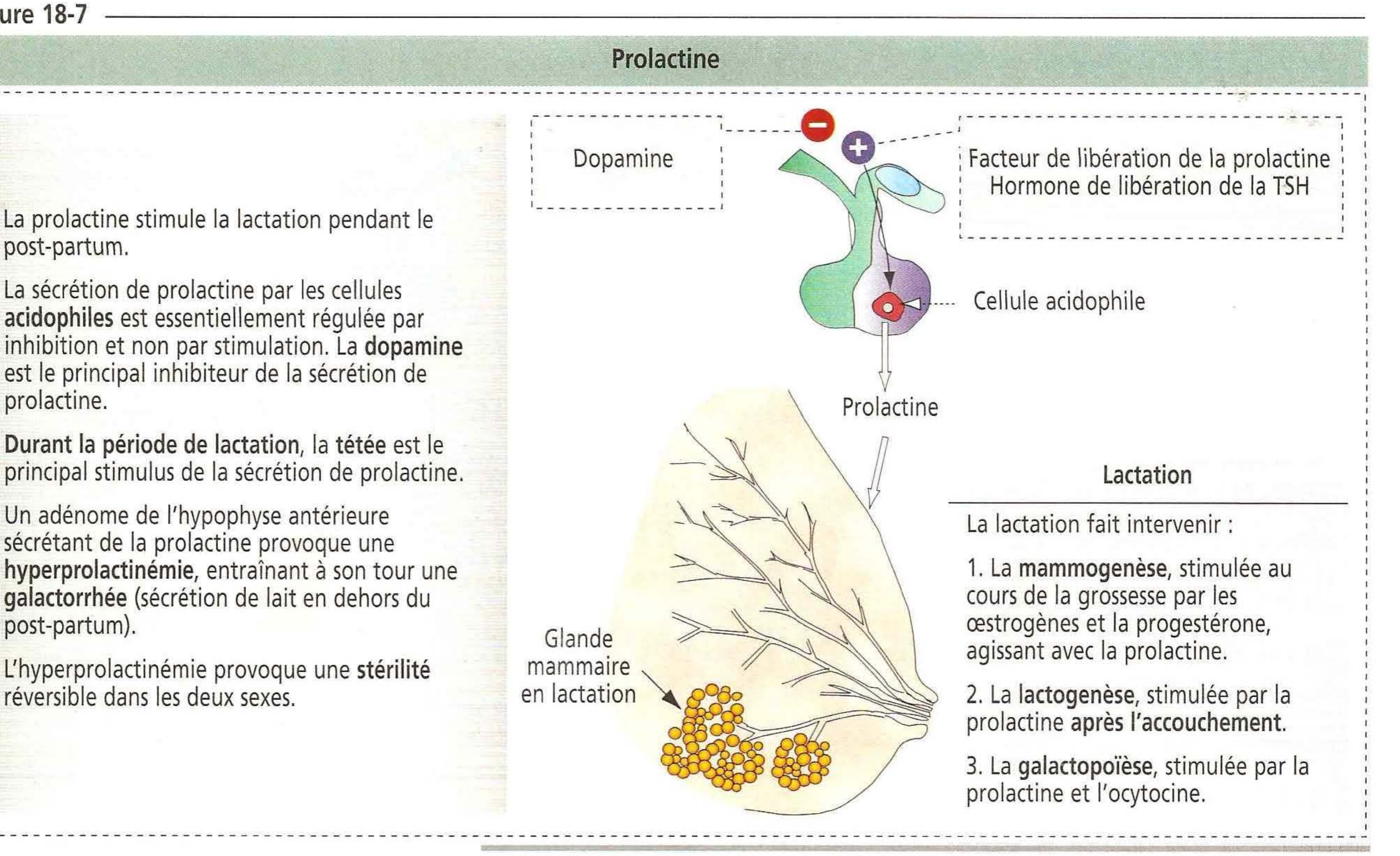
Application clinique : hyperprolactinémie

Les tumeurs sécrétant de la prolactine perturbent l'axe hypothalamus-hypophyse-gonades, entraînant un déficit en gonadotrophines. Chez la femme, l'hypersécrétion de prolactine peut être associée à une **stérilité** liée à une absence d'**ovulation** et à une **oligoménorrhée** ou une **aménorrhée** (troubles des règles). Chez l'homme, on observe une diminution de la fertilité et de la libido. Ces effets sur la fertilité se retrouvent dans les deux sexes et sont habituellement réversibles. La **galactorrhée** (sécrétion de lait en dehors du post-partum) est un signe classique d'**hyperprolactinémie** et peut également s'observer chez l'homme.

Hormones sécrétées par les cellules basophiles : gonadotrophines, TSH et ACTH

Les gonadotrophines (FSH et LH) et la TSH ont des caractères communs : (1) ce sont des glycoprotéines (d'où la coloration par le PAS des cellules basophiles) et (2) elles sont constituées de **deux chaînes**. La chaîne α est une glycoprotéine commune à la FSH, à

Figure 18-7



la LH et à la TSH, tandis que la chaîne β est spécifique de chaque hormone. C'est donc **la chaîne β qui confère à l'hormone sa spécificité.**

Hormones gonadotropes ou gonadotrophines : FSH et LH

Les cellules gonadotropes (sécrétant les gonadotrophines, Figure 18-8) sécrètent **à la fois de la FSH et de la LH**. Les cellules gonadotropes représentent environ 10 % de la population cellulaire totale de l'hypophyse antérieure.

La libération de gonadotrophines est stimulée par l'**hormone de libération des gonadotrophines** (GnRH, ou gonadolibérine), un décapeptide produit dans les **régions arquée** et **pré-optique** de l'hypothalamus. La GnRH, encore appelée **hormone de libération de l'hormone lutéinisante** (LHRH) est libérée sur un mode pulsatile comme les autres hormones de l'hypophyse antérieure. **Une même cellule basophile peut synthétiser et libérer à la fois de la FSH et de la LH.**

Chez la femme, la **FSH** stimule le développement des follicules ovariens selon un processus appelé **folliculogenèse**. Chez l'homme, la FSH agit sur les **cellules de Sertoli** du testicule pour stimuler l'aromatisation des œstrogènes à partir des androgènes et la production de **protéine de liaison aux androgènes**, en association avec la testostérone.

Chez la femme, la **LH** stimule la **stéroïdogenèse** dans le follicule ovarien et le corps jaune. Chez l'homme, la LH contrôle le taux de synthèse de **testostérone** par les **cellules de Leydig** du testicule. Le rôle de la FSH et de la LH chez l'homme est détaillé dans le Chapitre 20, Spermatogenèse.

La libération de FSH et de GnRH est **inhibée** par (1) l'**inhibine**, un **hétérodimère** protéique formé par des chaînes peptidiques α et β, sécrété par des cellules-cibles mâles et femelles (cellules de Sertoli, cellules folliculaires et cellules de l'hypophyse antérieure) et (2) par l'**œstradiol.**

Chez l'homme et la femme, la libération de FSH est **stimulée** par l'**activine**, un **homodimère** protéique sécrété par l'hypophyse antérieure, constitué de deux chaînes β. On sait encore peu de choses sur le mode de contrôle de la dimérisation de l'inhibine (αβ) et de l'activine (ββ). La libération de GnRH et de LH est **inhibée** par la **testostérone** chez l'homme et par la **progestérone** chez la femme.

Application clinique : stérilité

La sécrétion de gonadotrophines peut diminuer en cas de déficit de sécrétion de GnRH, lié à une anorexie ou à une tumeur de l'hypophyse qui, en détruisant les cellules gonadotropes, entraîne une diminution de la sécrétion de FSH et de LH.

Figure 18-8

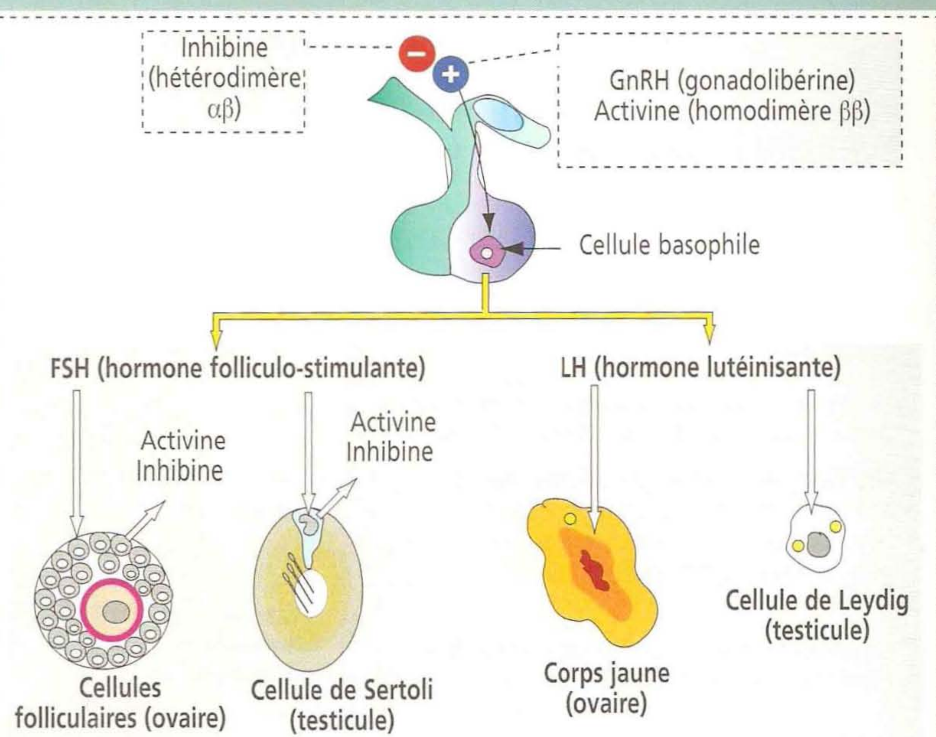
Gonadotrophines : FSH et LH

La **GnRH** (*gonadotropin-releasing hormone*, gonadolibérine) stimule la sécrétion de **FSH** et de **LH** par les cellules basophiles gonadotropes.

Chez la femme, la FSH stimule les **cellules de la granulosa** du follicule ovarien pour qu'elles prolifèrent et sécrètent de l'**œstradiol**, de l'**inhibine** et de l'**activine**. La LH stimule la sécrétion de **progestérone** par le **corps jaune**.

Chez l'homme, la FSH stimule la fonction des **cellules de Sertoli** de l'épithélium séminifère (synthèse d'**inhibine**, d'**activine** et de **protéine de liaison aux androgènes**). La LH stimule la production de **testostérone** par les **cellules de Leydig**.

Dans les deux sexes, l'absence de FSH et de LH entraîne une **stérilité**.



Une baisse de la fertilité et des capacités reproductrices peut s'observer dans les deux sexes. Les femmes peuvent présenter des troubles du cycle menstruel. Chez l'homme, un déficit de sécrétion de GnRH peut provoquer une atrophie testiculaire et une stérilité (**hypogonadisme hypogonadotrope**).

La castration (**ovariectomie** chez la femme et **orchidectomie** chez l'homme) entraîne une **augmentation** significative de la synthèse de FSH et de LH par **suppression du mécanisme de rétro-contrôle inhibiteur**. Les cellules gonadotropes hyperactives sont plus grandes et vacuolisées, et sont appelées **cellules de castration**.

Hormone thyréotrope (*thyroid-stimulating hormone*, TSH)

Les cellules thyréotropes représentent environ 5 % de la population cellulaire totale de l'hypophyse antérieure.

La TSH est l'hormone de régulation de la **fonction thyroïdienne** (Figure 18-9) et de la **croissance**. Le mécanisme d'action de la TSH sur la fonction cellulaire thyroïdienne est détaillé dans la partie consacrée à la thyroïde du Chapitre 19, Glandes endocrines.

L'**hormone de libération de la TSH** (*thyrotropin-releasing hormone*, TRH, ou thyréolibérine), un peptide de trois acides aminés produit dans l'hypothalamus, **stimule** la synthèse et la libération de TSH par les cellules **basophiles**. La TRH stimule également la libération de prolactine.

La libération de TSH est **inhibée** par l'augmentation des concentrations des hormones thyroïdiennes triiodothyronine ($\mathbf{T_3}$) et thyroxine ($\mathbf{T_4}$).

Application clinique : hypothyroïdie

Un déficit de sécrétion de TSH (observé dans les rares cas d'hypoplasie congénitale de l'hypophyse) entraîne une **hypothyroïdie** caractérisée par une diminution du métabolisme cellulaire, de la température corporelle, un ralentissement du métabolisme de base et un retard mental.

L'hypothyroïdie peut également résulter d'une pathologie de la thyroïde ou d'une carence alimentaire en iode. Nous étudierons l'**hyperthyroïdie** dans la partie consacrée à la thyroïde du Chapitre 19, Glandes endocrines.

ACTH

L'ACTH, ou **corticotropine**, est une protéine à **simple chaîne**, de 39 acides aminés de long (4,5 kDa), ayant un temps de circulation court (7 à 12 minutes). Son rôle essentiel

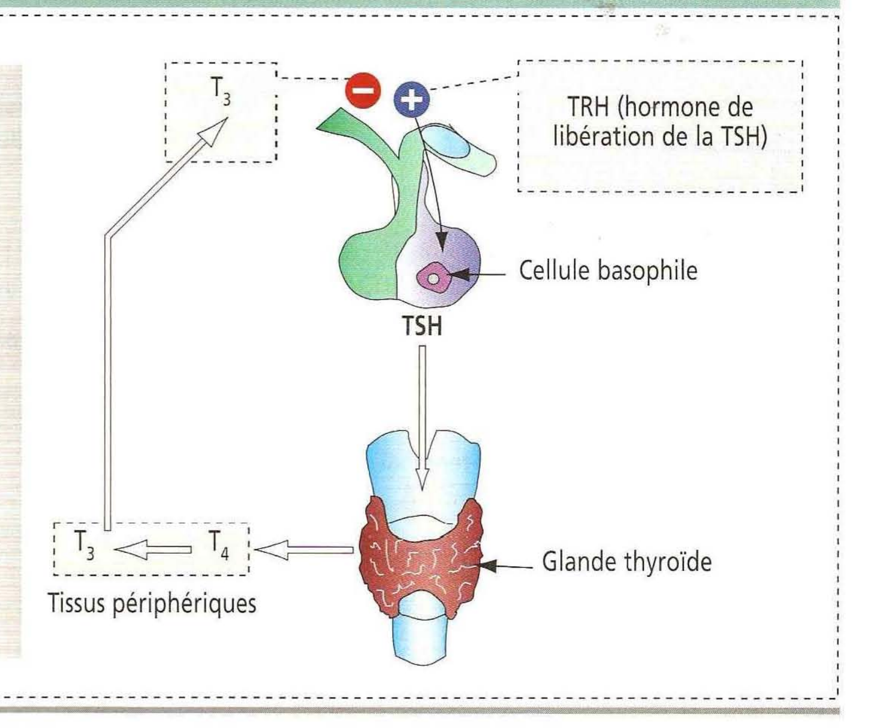
Figure 18-9

Hormone thyréotrope (TSH)

L'hormone de libération de la TSH, la **TRH**, un tripeptide, module la synthèse et la libération de TSH par les cellules basophiles.

La TSH est une glycoprotéine qui se fixe sur un récepteur de la membrane plasmique des cellules épithéliales folliculaires thyroïdiennes. Le complexe hormone-récepteur stimule la formation d'AMPc. La production des hormones thyroïdiennes T_3 (triiodothyronine) et T_4 (thyroxine) est stimulée par l'AMPc.

Une partie de la T_4 est convertie en T_3 dans les tissus périphériques. **La T_3 est plus active que la T_4 et exerce un effet de feed-back négatif (inhibiteur) sur la synthèse et la libération de TSH.**



est de **stimuler la croissance** et **la synthèse d'hormones stéroïdes** dans les zones fasciculée et réticulée du **cortex surrénalien**. La zone glomérulée de ce cortex est sous le contrôle de l'angiotensine II (voir la partie consacrée à la glande surrénale dans le Chapitre 19, Glandes endocrines). Les effets de l'ACTH sur le cortex surrénalien sont médiés par l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). L'ACTH agit également en dehors de la glande surrénale en augmentant la pigmentation de la peau et la lipolyse.

L'ACTH dérive d'un volumineux précurseur glycosylé appelé **pro-opiomélanocortine** (POMC, 31 kDa), transformé dans l'hypophyse antérieure. Les produits du POMC sont les suivants (Figure 18-10) :

1. Un **peptide N-terminal** dont le rôle est inconnu, l'**ACTH** et la **β-lipotropine** (β-LPH). Ces trois dérivés du POMC sont sécrétés par l'hypophyse antérieure.

2. Les produits résultant du clivage de la β-LPH, la **γ-LPH** et la **β-endorphine**, sont libérés dans la circulation. La β-LPH et la γ-LPH ont une **action lipolytique** mais leur rôle précis dans la mobilisation des graisses chez l'homme reste inconnu.

3. La γ-LPH contient la séquence d'acides aminés de l'**hormone stimulant les mélanocytes-β** (β-MSH ; non sécrétée chez l'homme).La β-endorphine contient les séquences de la **met-enképhaline** (met-enk). Il n'existe pas de preuve que la β-endorphine soit clivée dans l'hypophyse pour former la met-enk.

4. L'ACTH est clivée en α-MSH et en *corticotropin-like intermediate peptide*(CLIP). Les hormones α-MSH et CLIP, que l'on retrouve chez les espèces dont l'hypophyse possède un lobe intermédiaire proéminent, provoquent la dispersion des granules de mélanine dans les mélanophores et l'assombrissement de la peau de nombreux poissons, amphibiens et reptiles.

La libération d'ACTH est contrôlée par les mécanismes suivants (Figure 18-11) :

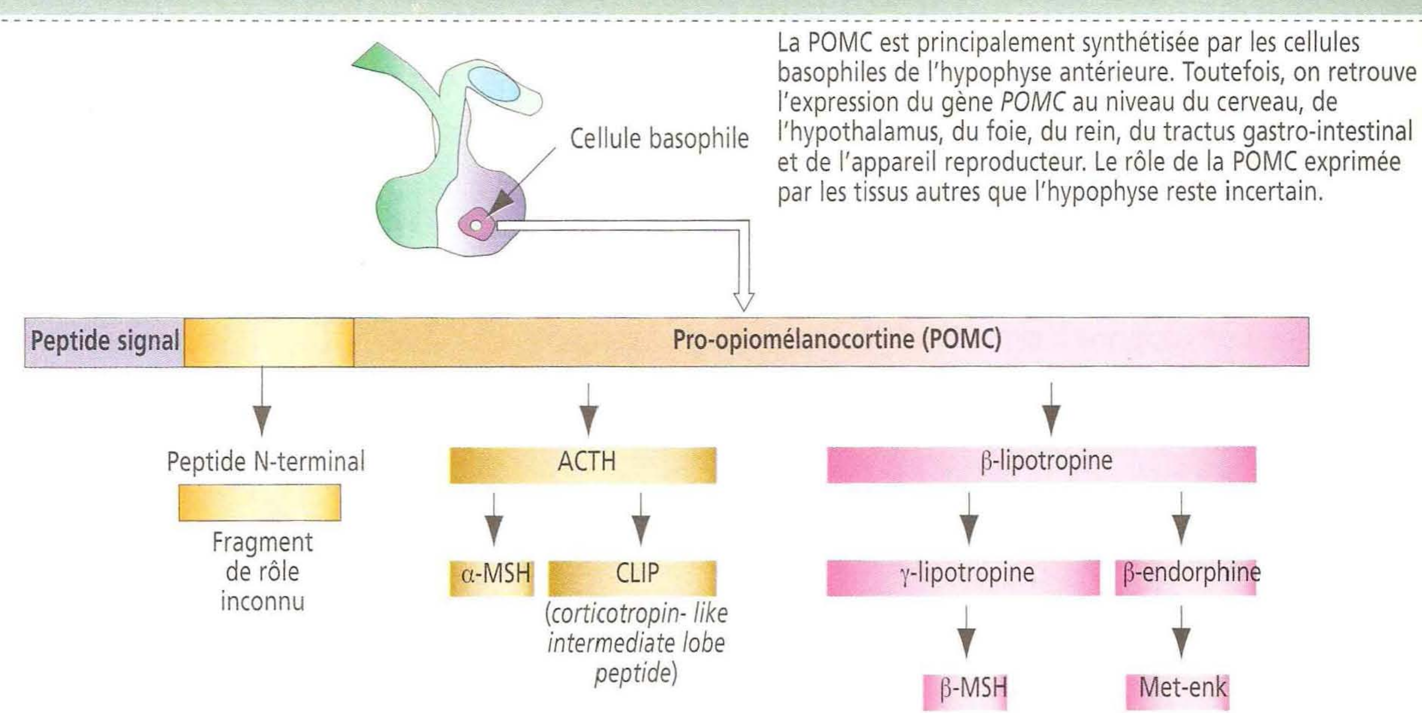
1. Un effet stimulant exercé par l'**hormone de libération de la corticotropine** (CRH) à partir de l'hypothalamus. La CRH siège, comme l'**hormone antidiurétique** (ADH ; voir plus loin, La neurohypophyse) dans les noyaux paraventriculaires. L'ADH et l'angiotensine II potentialisent les effets de la CRH sur la libération d'ACTH.

2. Un effet **inhibiteur** provoqué par des taux élevés de **cortisol** dans le sang, soit en empêchant la libération de la CRH, soit en bloquant la libération d'ACTH par les cellules basophiles **corticotropes** (cellules sécrétant l'ACTH).

L'ACTH est sécrétée sur un rythme circadien (pic matinal suivi d'une décroissance lente au cours de la journée).

Figure 18-10

Transformation de la pro-opiomélanocortine



Le peptide N-terminal, l'ACTH et la β-lipotropine (β-LPH) sont produits par l'hypophyse antérieure.

Les produits de clivage de la β-LPH (γ-LPH et β-endorphine) sont libérés dans la circulation et peuvent exercer une fonction chez l'homme.

La β-LPH et la γ-LPH sont des hormones lipolytiques mais leur rôle dans la mobilisation des graisses chez l'homme est encore peu clair.

La γ-LPH donne naissance à la β-MSH. La β-endorphine contient les séquences de la met-enképhaline (met-enk). On ne sait pas si la β-endorphine est clivée dans l'hypophyse antérieure pour former la met-enk. La β-MSH n'existe pas chez l'homme.

L'ACTH est clivée en α-MSH et en CLIP chez les espèces dont le lobe intermédiaire de l'hypophyse est bien développé. L'α-MSH et la β-MSH provoquent la dispersion des grains de mélanine dans les mélanophores des poissons, des reptiles et des amphibiens pour assombrir la couleur de leur peau. Chez l'homme, le lobe intermédiaire de l'hypophyse est de taille réduite (excepté au cours du développement fœtal) et la transformation de l'ACTH en α-MSH et en CLIP (de rôle inconnu) ne se produit pas.

Application clinique : maladie de Cushing

La **maladie de Cushing** est due à un adénome hypophysaire sécrétant de l'ACTH. Cette maladie se caractérise par une augmentation de la production de cortisol par la zone fasciculée du cortex surrénalien (voir la partie consacrée à la glande surrénale dans le Chapitre 19, Glandes endocrines), une obésité, une ostéoporose et une atrophie musculaire. Une **diminution** de la sécrétion d'ACTH entraîne une diminution de la sécrétion de cortisol et une hypoglycémie.

Un déficit en ACTH provoque une diminution de la sécrétion d'androgènes par la surrénale. Chez la femme, le déficit en androgènes entraîne une absence de pilosité pubienne et axillaire. Cet effet n'est pas observé chez l'homme car il est compensé par la sécrétion d'androgènes testiculaire.

La neurohypophyse

La neurohypophyse comprend trois composants histologiques (Figures 18-12 et 18-13). (1) Les **pituicytes**, ressemblant aux astrocytes, constituent un support aux axones. (2) Des **axones**, provenant de cellules neuro-endocrines (appelées **neurones magnocellulaires** du fait de la grande taille de leurs corps cellulaires) des noyaux **supra-optiques** et **paraventriculaires**, se rassemblent dans l'infundibulum et forment le **tractus hypothalamo-hypophysaire**. Dans le lobe neural, on trouve des axones possédant des segments renflés intermittents (appelés **corps de Herring**) et des terminaisons contenant des produits sécrétoires. (3) Des **capillaires fenêtrés** issus de l'artère hypophysaire inférieure.

Figure 18-11

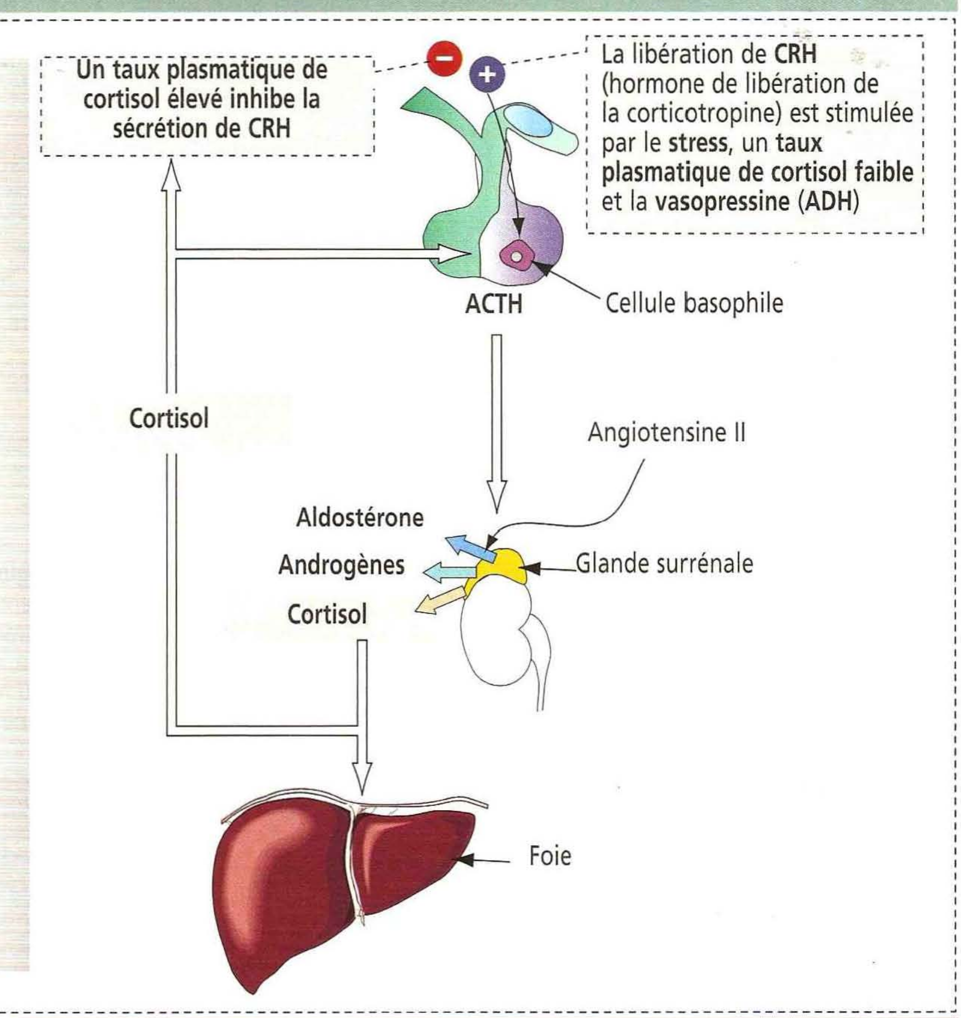
Hormone adréno-corticotrope (ACTH)

L'ACTH contrôle essentiellement la fonction de deux zones du cortex surrénalien (**zone fasciculée** et **zone réticulée**). La zone glomérulée est régulée par l'**angiotensine II** provenant de la transformation d'une protéine hépatique, l'angiotensinogène, par l'action protéolytique de la rénine (rein) et de l'enzyme de conversion (poumon).

L'ACTH stimule la synthèse de cortisol (un glucocorticoïde) et des androgènes. Le cortisol et d'autres stéroïdes sont métabolisés dans le foie.

Un faible taux de cortisol dans le sang, le stress et la vasopressine (hormone antidiurétique, ADH) stimulent la sécrétion d'ACTH par les cellules basophiles en stimulant la libération de CRH (feed-back positif). **Le cortisol est le principal facteur régulateur.**

L'ACTH accentue la pigmentation de la peau. L'assombrissement de la peau observé dans les maladies d'Addison et de Cushing n'est pas lié à la MSH, normalement absente du sérum humain.



Les **pituicytes** sont des cellules gliales ressemblant aux astrocytes, contenant de grandes quantités de **protéine gliale fibrillaire acide**, une protéine de filament intermédiaire, et quelques **gouttelettes lipidiques** dans leur cytoplasme. Les prolongements cytoplasmiques des pituicytes (Figure 18-14) (1) entourent les axones provenant des cellules neuro-endocrines, (2) s'étendent entre les terminaisons axoniques et la lame basale entourant les capillaires fenêtrés et (3) se rétractent pour permettre la libération dans le sang des granules sécrétoires stockés dans les terminaisons axoniques (voir Figure 18-14).

Les **axones** de la neurohypophyse proviennent des **noyaux supra-optiques** et **paraventriculaires**.

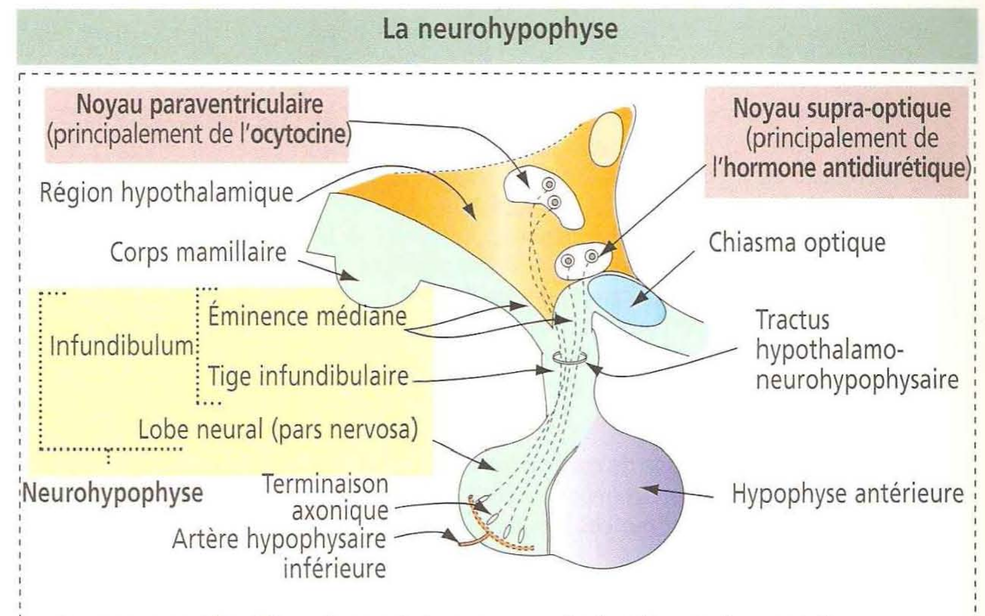
Certains neurones issus des noyaux paraventriculaires sont petits et ont des axones qui se projettent vers l'éminence médiane et non vers le lobe neural. Ces neurones, appelés **neurones parvocellulaires** (Lat. *parvus*, petit), sécrètent de l'ADH et de l'ocytocine pénétrant dans le sang portal hypophysaire au niveau de l'éminence médiane. Les gros neurones des noyaux supra-optiques et paraventriculaires, appelés **neurones magnocellulaires** (Lat. *magnus*, grand) donnent naissance aux axones formant le **tractus hypothalamo-hypophysaire.** Les terminaisons de ces neurones sont situées dans le lobe neural. Les noyaux supra-optiques et paraventriculaires contiennent à la fois des neurones synthétisant de l'ADH et d'autres synthétisant de l'ocytocine. Toutefois, **les neurones des noyaux supra-optiques produisent principalement de l'ADH et les neurones des noyaux paraventriculaires synthétisent surtout de l'ocytocine.**

Outre ces deux types de noyaux, l'hypothalamus contient des **noyaux hypothalamiques hypophysiotropes** dont les neurones produisent des hormones stimulantes et inhibitrices libérées dans les capillaires fenêtrés du plexus capillaire primaire (voir plus haut, Vascularisation sanguine de l'hypophyse).

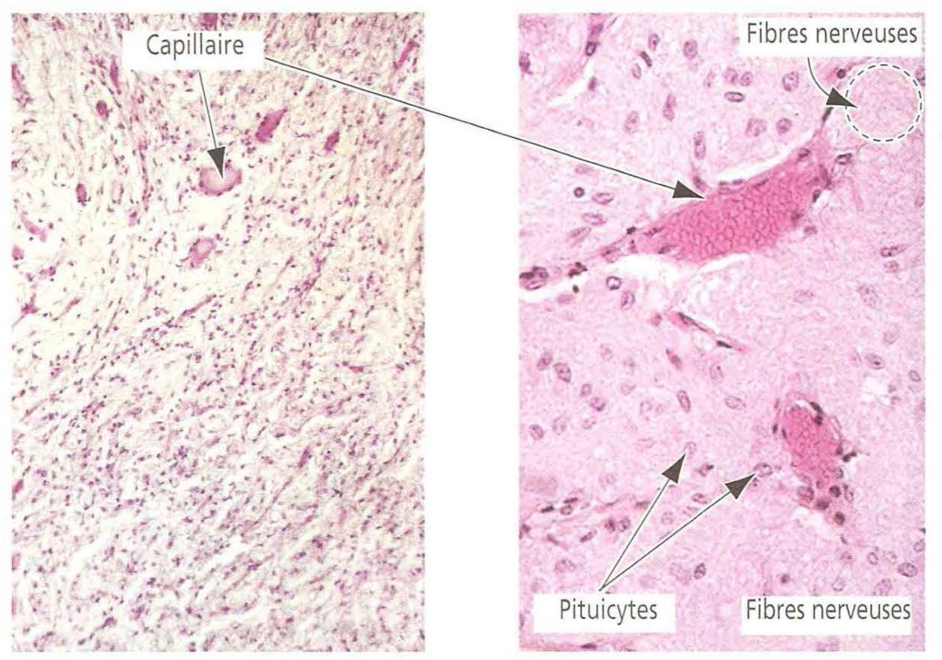
Bien que les cellules neuro-endocrines des noyaux supra-optiques et paraventriculaires soient situées **en arrière de la barrière sang-cerveau,** leurs produits sont transportés vers les extrémités neuronales et libérés **à l'extérieur de cette barrière**, dans des capillaires fenêtrés.

Figure 18-12

La neurohypophyse



L'**hormone antidiurétique** (ou **arginine-vasopressine**) et l'**ocytocine** sont des hormones synthétisées respectivement dans les neurones des **noyaux supra-optiques** et **paraventriculaires**. Elles sont transportées le long des axones formant le **tractus hypothalamo-neurohypophysaire**, en association avec une protéine, la **neurophysine**, et sont libérées au niveau des terminaisons axoniques. Les hormones pénètrent dans des **capillaires fenêtrés** dérivant de l'artère hypophysaire inférieure.



La neurohypophyse est formée de cellules de soutien de la névroglie — les **pituicytes** — dont les prolongements cytoplasmiques entourent les **fibres nerveuses amyéliniques** naissant des neurones des noyaux supra-optiques et paraventriculaires. On observe de nombreux capillaires. L'hormone antidiurétique et l'ocytocine s'accumulent temporairement dans des dilatations axoniques formant les **corps de Herring** (non vus sur ces photographies).

Application clinique : diabète insipide

L'**ocytocine** participe à la **contraction du muscle lisse**, en particulier de l'**utérus pendant le travail**, et des **cellules myoépithéliales** bordant les acini sécrétoires et les galactophores de la glande mammaire pour faciliter l'éjection du lait (ou **montée de lait**) au cours de la lactation (Figure 18-15).

L'hormone antidiurétique régule l'excrétion d'eau au niveau rénal et est aussi un **puissant vasoconstricteur à forte dose** (voir Figure 18-15), d'où sa double appellation (hormone antidiurétique, ADH et vasopressine ou arginine-vasopressine, AVP). Une augmentation de la pression osmotique du sang circulant ou une réduction du volume sanguin déclenche la libération d'ADH. La rétention d'eau diminue l'osmolalité plas-

Figure 18-13



Structure et fonction de la cellule neuro-endocrine

Hypothalamus

Épendyme

Noyau supra-optique ou paraventriculaire

Troisième ventricule contenant du liquide céphalo-rachidien

Axone non myélinisé présentant de nombreuses expansions sur toute sa longueur.
Les dilatations — appelées **corps de Herring** — contiennent des granules sécrétoires (hormone et son transporteur, la neurophysine).

Corps de Herring

Corps de Herring

Neurophysine

Hormone

Pituicyte

Granule neurosécrétoire contenant le complexe hormone-neurophysine

Neurohypophyse

Pituicytes

Les pituicytes se localisent dans le lobe neural de l'hypophyse.

Ce sont des cellules gliales contenant une protéine de filament intermédiaire, la **protéine gliale fibrillaire acide** (GFAP), caractéristique des astrocytes.

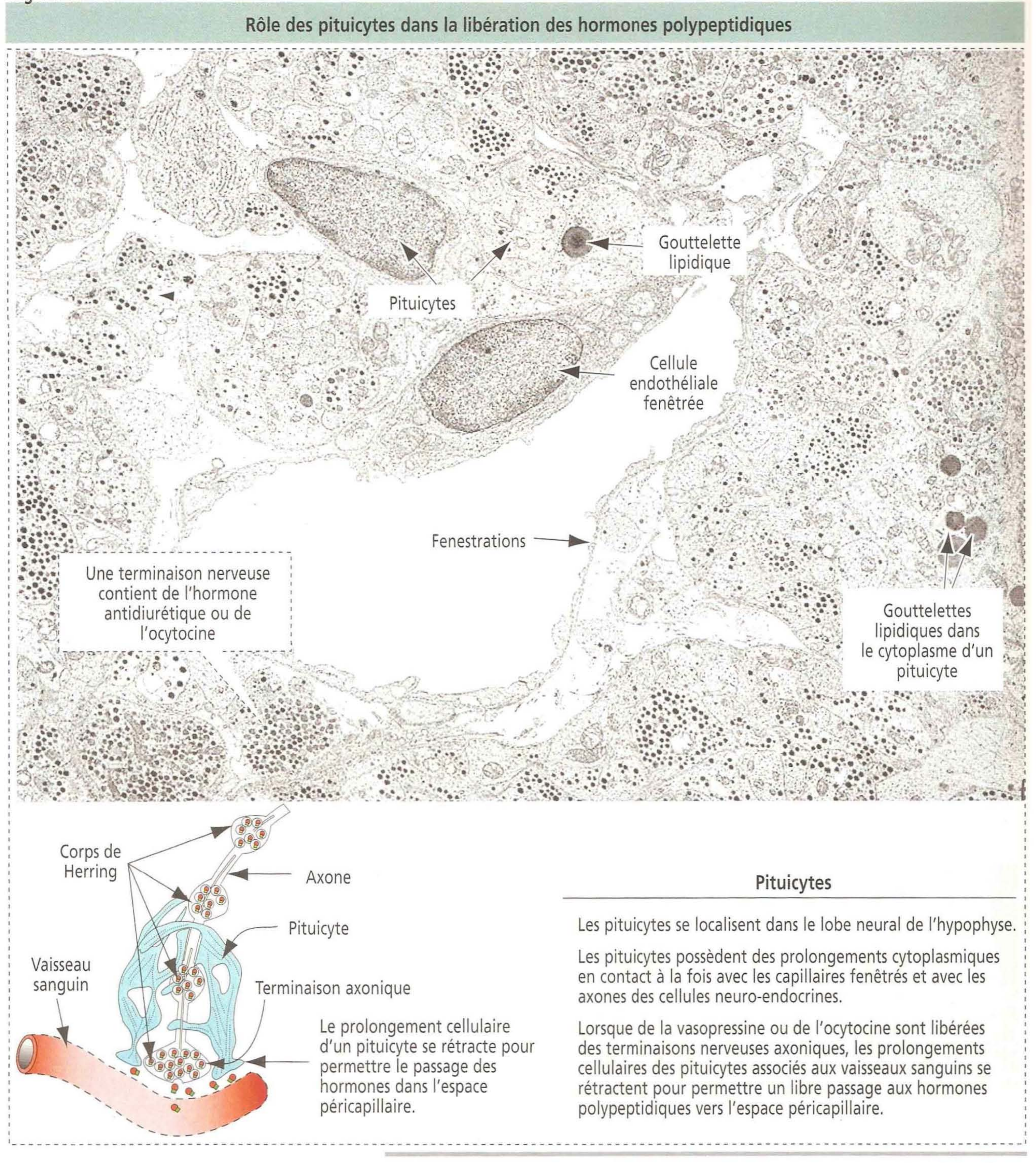
Les pituicytes entourent les axones des cellules neurosécrétoires et sont en contact avec la lame basale des capillaires fenêtrés.

Lorsque de l'hormone antidiurétique ou de l'ocytocine est libérée, les pituicytes adjacents aux capillaires rétractent leurs prolongements cytoplasmiques pour permettre aux terminaisons axoniques de décharger leur stock d'hormone dans la circulation.

Terminaison axonique

Contrairement aux capillaires formant la barrière sang-cerveau, les capillaires de la neurohypophyse sont **fenêtrés** pour permettre la diffusion des sécrétions dans la circulation.

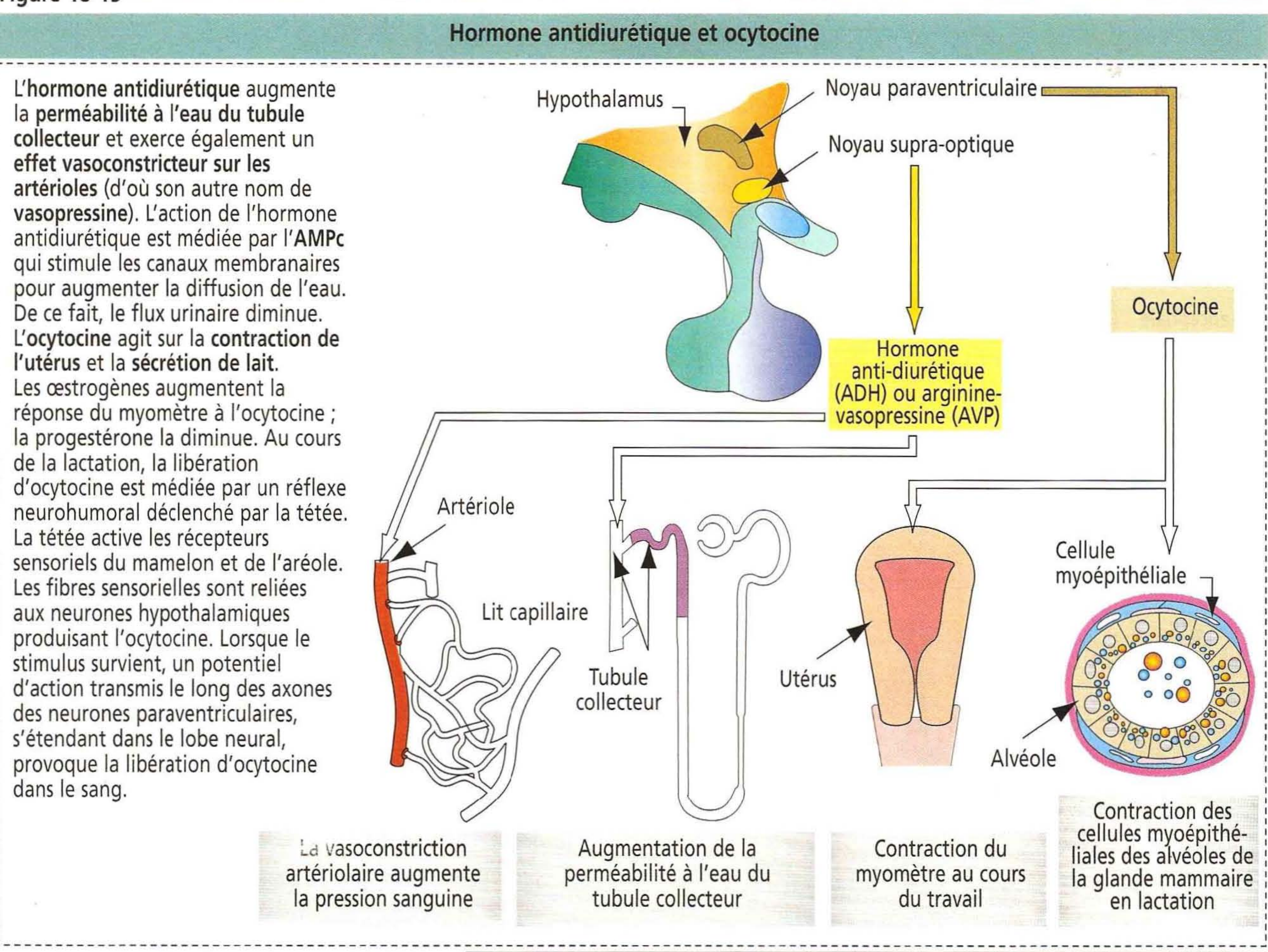
Figure 18-14



matique qui agit sur les osmorécepteurs de l'hypothalamus pour supprimer la sécrétion d'ADH.

L'ADH et l'ocytocine sont transportées le long des axones et stockées dans des granules sécrétoires des terminaisons axoniques, associées à une protéine de transport, la **neurophysine.** Un **précurseur commun** donne naissance à l'ADH, à l'ocytocine et à la neurophysine. **L'ADH est liée à la neurophysine II et l'ocytocine à la neurophysine I.** Les hormones libérées circulent dans le sang sous forme libre et ont une demi-vie de 5 minutes.

Figure 18-15



Le **diabète insipide neurogène** s'installe lorsque la sécrétion d'ADH est diminuée ou nulle. La **polyurie** en est un signe clinique habituel. Les patients atteints de diabète insipide peuvent excréter jusqu'à 20 l d'urine par 24 heures. Le diabète insipide neurogène peut résulter d'un traumatisme crânien, d'une tumeur infiltrant le système hypothalamo-neurohypophysaire ou de la destruction auto-immune des neurones sécrétant la vasopressine.

Le **diabète insipide néphrogène** s'observe dans certaines néphropathies chroniques **ne répondant pas** à la vasopressine ou résulte de déficits génétiques en récepteurs rénaux à la vasopressine.

Épiphyse ou glande pinéale

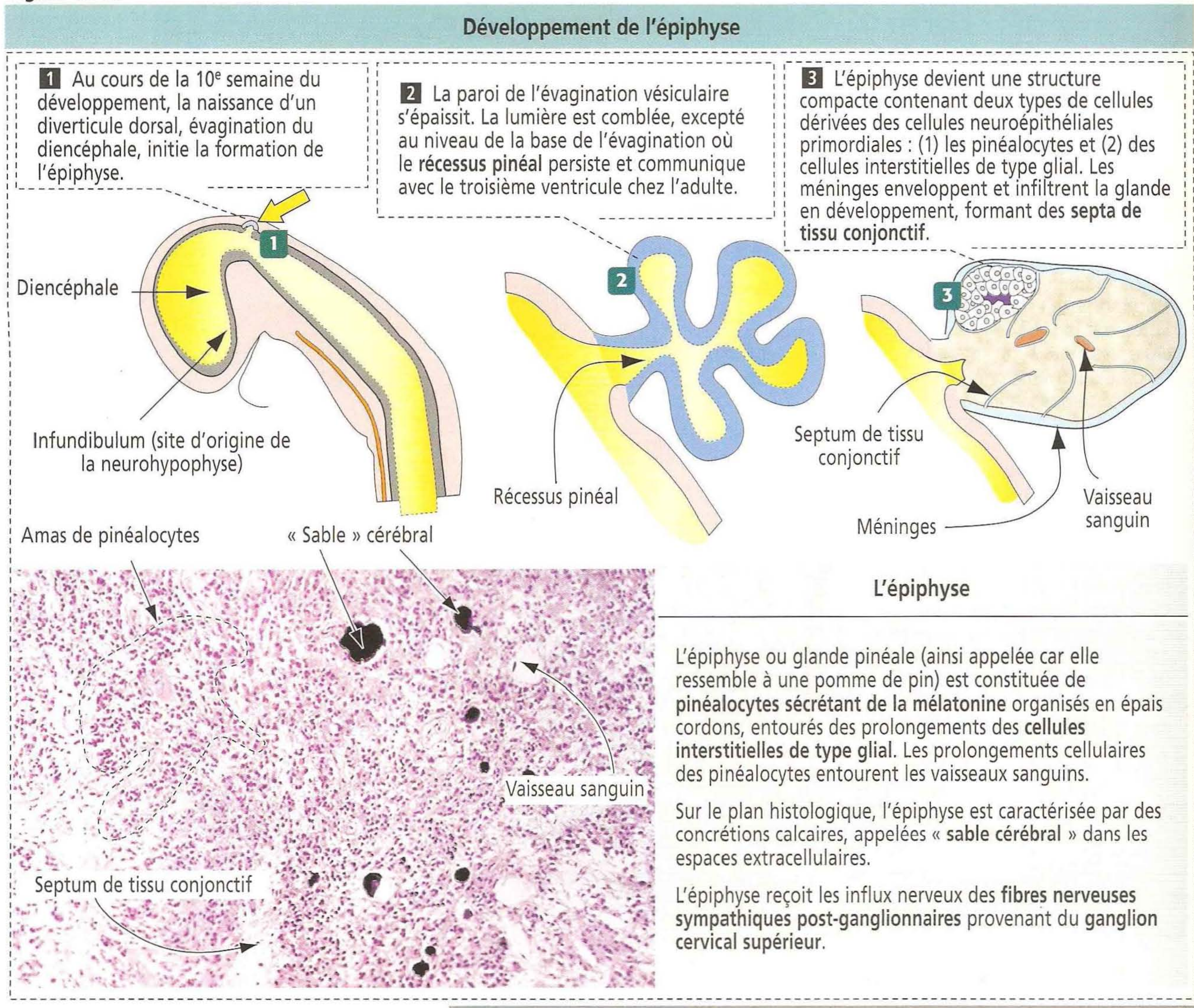
L'épiphyse est un organe endocrine formé de cellules à activité neurosécrétoire. Bien qu'ils soient reliés par une tige, **il n'existe pas de connexion nerveuse directe entre l'épiphyse et le cerveau. En fait, l'épiphyse est innervée par les fibres nerveuses sympathiques post-ganglionnaires dérivant des ganglions cervicaux supérieurs.**

Les fibres préganglionnaires qui rejoignent les ganglions cervicaux supérieurs proviennent de la colonne latérale de la moelle épinière. La fonction de l'épiphyse est régulée par des nerfs sympathiques.

Développement de l'épiphyse

L'épiphyse se développe à partir d'une évagination sacculaire du toit du diencéphale postérieur dans la partie médiane du troisième ventricule (Figure 18-16).

Figure 18-16



La poursuite de la diverticulation et son plissement aboutissent à une masse parenchymateuse solide de **cordons** et d'**amas de pinéalocytes** et de **cellules interstitielles de type glial** soutenus par un tissu conjonctif dérivant des méninges à travers lequel cheminent les vaisseaux sanguins et les nerfs jusqu'à l'épiphyse.

Histologie de l'épiphyse

L'épiphyse est formée de deux types de cellules (voir Figure 18-16) : (1) les **pinéalocytes** et (2) les **cellules interstitielles de type glial**.

Les **pinéalocytes** sont des cellules sécrétoires, organisées en cordons et en amas, reposant sur une lame basale et entourées de tissu conjonctif, de vaisseaux sanguins bordés de cellules endothéliales fenêtrées et de nerfs. Les pinéalocytes émettent deux prolongements cellulaires ou davantage se terminant par une expansion en forme de bulbe. L'un des prolongements se termine près des capillaires. Le cytoplasme contient d'**abondantes mitochondries** et des **synapses à ruban multiple** distribuées au hasard. On observe des **synapses à ruban simple** au niveau de l'**extrémité synaptique** des cellules sensorielles de la **rétine** (voir Figure 9-18) et de l'**oreille interne** (voir Figure 9-28).

Les **cellules interstitielles** sont dispersées parmi les pinéalocytes. Ces cellules de type glial et le tissu conjonctif fournissent un soutien aux pinéalocytes fonctionnels.

Comme l'hypophyse antérieure, **l'épiphyse est dépourvue de barrière sang-cerveau.**

La fonction des pinéalocytes est régulée par des **récepteurs β-adrénergiques.** L'activité métabolique des pinéalocytes est inhibée par les antagonistes β-adrénergiques.

Figure 18-17

Structure du pinéalocyte

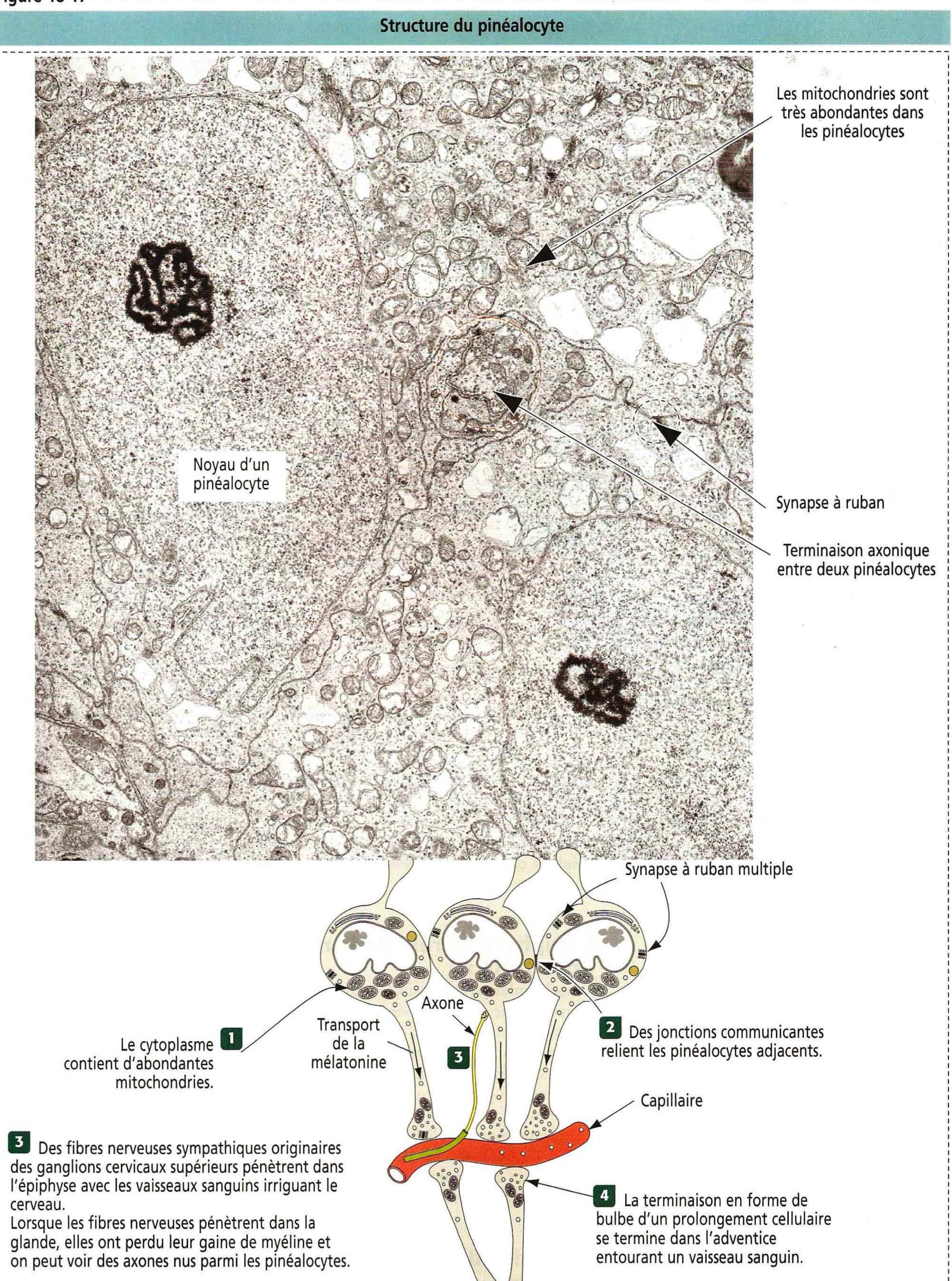
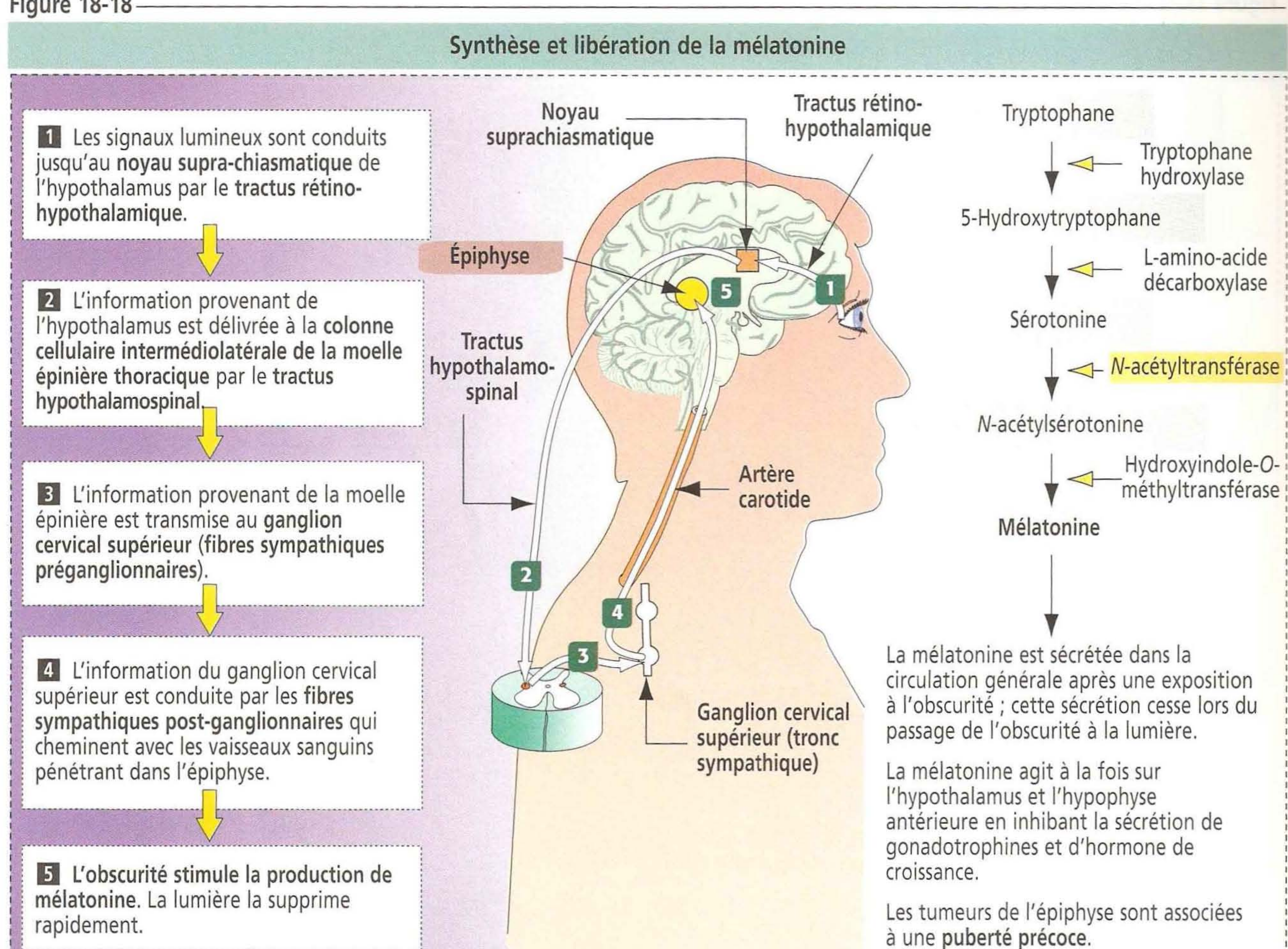


Figure 18-18



Un caractère histologique important de l'épiphyse est la présence de **zones de calcification** bien définies, appelées « **sable cérébral** » (corpora arenacea). La calcification débute tôt chez l'enfant et devient évidente à partir de 10 ans. Les pinéalocytes sécrètent une matrice extracellulaire dans laquelle se déposent des cristaux de phosphate de calcium. Ce phénomène n'exerce pas d'effet connu sur la fonction de l'épiphyse. **Une épiphyse calcifiée est un bon marqueur radiographique pour situer la ligne médiane du cerveau.**

L'épiphyse sécrète de la mélatonine, l' « hormone de l'obscurité »

La **mélatonine** est la principale substance biologiquement active sécrétée par l'épiphyse. La mélatonine est synthétisée à partir du **tryptophane** par les pinéalocytes et immédiatement sécrétée (Figure 18-18). Le contenu en mélatonine de l'épiphyse est plus élevé durant la nuit (dans l'obscurité totale).

L'exposition à la lumière ou l'administration d'agents bloquant les récepteurs β-adrénergiques provoque une diminution rapide de ***N*-acétyltransférase** se traduisant par une diminution de synthèse de mélatonine.

La **mélatonine** est libérée dans la circulation générale (1) **pour agir sur l'hypothalamus et l'hypophyse, chez de nombreuses espèces, en inhibant la sécrétion de gonadotrophines** et **d'hormone de croissance** et (2) pour induire l'**endormissement**. On pense que la mélatonine favorise la somnolence dans la pénombre.

Cycle circadien

Une horloge biologique interne circadienne (Lat. *circa*, environ ; *dies*, jour) de 24 heures régule le sommeil et de nombreuses fonctions de l'organisme. Nous avons vu plus haut

que la conduction des signaux lumineux par le tractus rétinohypothalamique aux noyaux suprachiasmatiques représentait l'étape initiale de la régulation de la synthèse et de la sécrétion de mélatonine.

On pense que ce sont les photorécepteurs des cônes et des bâtonnets de la rétine sensibles à la lumière qui règlent le cycle circadien. Le ganglion rétinien et les cellules amacrines semblent jouer le même rôle. Toutefois, les souris dépourvues soit de cônes, soit de bâtonnets possèdent des horloges journalières répondant à la lumière et pouvant stopper la production de mélatonine.

Il a été prouvé que la perte des photopigments de type **cryptochromes 1** et **2** (**Cry1** et **Cry2**) par des photorécepteurs rétiniens encore indéterminés mettait l'horloge biologique interne hors service. L'occlusion des yeux abolit les variations de réponse de l'horloge circadienne liées à l'alternance lumière/obscurité.

Application clinique : puberté précoce

Une tumeur de l'épiphyse (pinéalome) est associée à la **puberté précoce**. La puberté précoce se caractérise par le démarrage de la sécrétion d'androgènes et de la spermatogenèse chez les garçons avant l'âge de 9-10 ans et par l'initiation de la sécrétion d'œstrogènes et de l'activité ovarienne cyclique chez les filles avant 8 ans. **La puberté précoce est probablement liée à l'effet de la tumeur sur la fonction de l'hypothalamus plutôt qu'à un effet direct des tumeurs épiphysaires sur la fonction sexuelle.**

Les pinéalomes provoquent des troubles neurologiques regroupés dans le **syndrome de Parinaud** (paralysie du regard conjugué vers le haut, regard fixe dans une seule direction, aréflexie pupillaire à la lumière, paralysie de la convergence et élargissement du polygone de sustentation).

19. GLANDES ENDOCRINES

Glande thyroïde

Développement de la glande thyroïde

La thyroïde (Gr. *thyreos*, bouclier ; *eidos*, former) se développe sous forme d'une excroissance **endodermique** médiane descendante à partir de la base de la langue. Une structure transitoire, le **canal thyréoglosse**, relie la glande en développement à son point d'origine, le **foramen cæcum**, situé en arrière de la langue.

Le canal thyréoglosse disparaît complètement, laissant la thyroïde se développer comme une glande dépourvue de canal. Des résidus tissulaires du canal thyréoglosse peuvent donner naissance à des **kystes**.

La thyroïde réagit à l'**hormone thyréotrope** (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) vers la 22e semaine du développement fœtal. L'absence congénitale de thyroïde provoque des lésions neurologiques irréversibles chez le nouveau-né (**crétinisme**).

La thyroïde est constituée de deux lobes réunis par une étroite bande de tissu thyroïdien appelée l'**isthme**.

La thyroïde est située sous le larynx et ses lobes reposent sur les faces latérales de la trachée. Le larynx représente un bon point de repère pour localiser la thyroïde. La thyroïde est entourée d'une double capsule de tissu conjonctif. On observe deux paires de glandes parathyroïdes à la face postérieure de la thyroïde, entre ou à l'extérieur des deux capsules.

Organisation histologique de la glande thyroïde

Chaque lobe thyroïdien est constitué de nombreux **follicules** (n.d.t. : ou vésicules). Le **follicule thyroïdien**, ou acinus, est l'unité structurale et fonctionnelle de la glande. Il est formé d'une simple couche de cellules épithéliales cubiques, l'**épithélium folliculaire** (Figures 19-1 et 19-2), entourant une lumière centrale contenant une substance colloïde riche en **thyroglobuline**, une glycoprotéine iodée, donnant une réaction positive à la coloration du PAS (acide périodique-Schiff).

L'épithélium folliculaire contient également environ 10 % de **cellules parafolliculaires** clairsemées, encore appelées **cellules C**. Les cellules C, dérivant de la **crête neurale**, renferment de petits **granules** cytoplasmiques correspondant à la forme de stockage d'une hormone, la **calcitonine** (d'où l'appellation de cellules C).

Lorsque la thyroïde est en **hypoactivité**, en cas de **carence alimentaire en iodure**, le follicule est élargi par la colloïde. Du fait de l'absence de synthèse de triiodothyronine (T_3) et de thyroxine (T_4) qui ne peuvent exercer de feed-back négatif, la synthèse et la sécrétion de TSH augmentent. La TSH stimule la croissance et la vascularisation de la thyroïde. Par conséquent, la glande s'hypertrophie.

Lorsque la thyroïde est **active**, l'épithélium folliculaire est cylindrique et on peut observer des **gouttelettes de colloïde** à l'intérieur des cellules, ainsi que de volumineux pseudopodes et microvillosités apicaux (voir Figure 19-2).

L'épithélium thyroïdien est entouré par une lame basale et des fibres de réticuline. On peut observer un réseau de fibres nerveuses vasomotrices et sympathiques et de vaisseaux sanguins, incluant des capillaires fenêtrés, dans le tissu conjonctif, entre les follicules thyroïdiens.

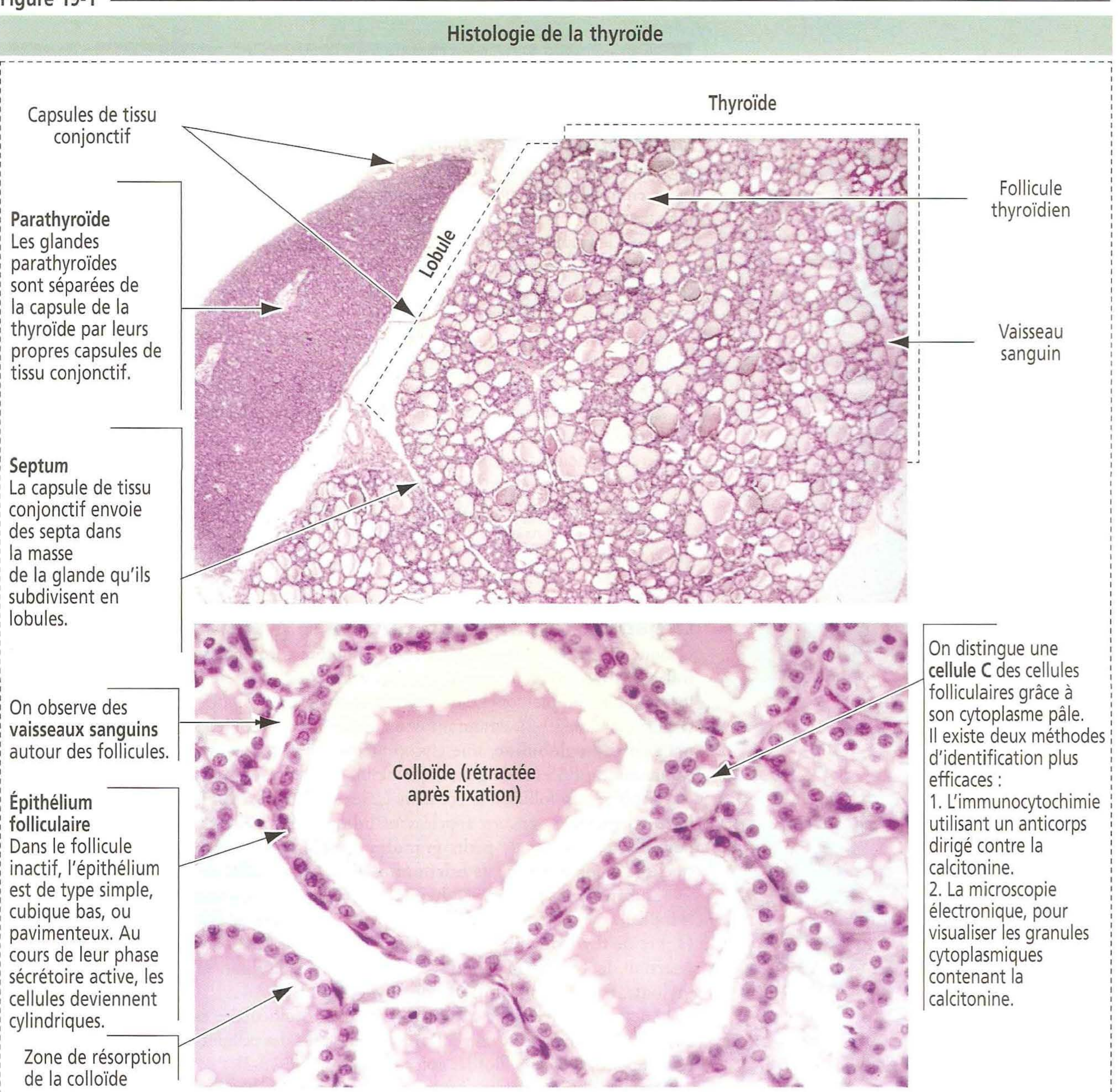
Rôle de la glande thyroïde

Par rapport à d'autres organes endocriniens dont la capacité de stockage est limitée, la production des hormones thyroïdiennes dépend du stockage dans les follicules de la prohormone, la thyroglobuline, dans la colloïde.

L'épithélium folliculaire thyroïdien se caractérise par sa capacité à concentrer l'iodure provenant du sang et à synthétiser les hormones **thyroxine et triiodothyronine**.

Figure 19-1

Histologie de la thyroïde



La synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes comprennent deux phases (Figure 19-3) : (1) une **phase exocrine** et (2) une **phase endocrine**.

Ces deux phases sont régulées par la TSH selon un mécanisme qui comprend la fixation sur des récepteurs et la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), comme nous l'avons vu dans le Chapitre 3, Signalisation cellulaire.

La **phase exocrine** (voir Figure 19-3) comprend (1) la capture d'**iodure** inorganique à partir du sang, (2) la synthèse de **thyroglobuline** et (3) l'incorporation **d'iode** dans des résidus tyrosyl de la thyroglobuline par la **thyroïde-peroxydase**.

Le captage d'iodure requiert une pompe à iodure adénosine triphosphate (ATP)-dépendante, présente dans la membrane plasmique des cellules folliculaires. Ce système de transport actif peut être comparé à un « **piège** » **à iodure**. L'iodure intracellulaire diffuse rapidement contre son gradient de concentration et un gradient électrique pour se retrouver à l'extérieur de la cellule, dans la colloïde. Des anions, comme le **perchlorate** (ClO_4^-), sont utilisés en clinique comme **inhibiteurs compétitifs de la pompe à iodure** pour bloquer le captage de l'iodure par la cellule folliculaire thyroïdienne.

Figure 19-2

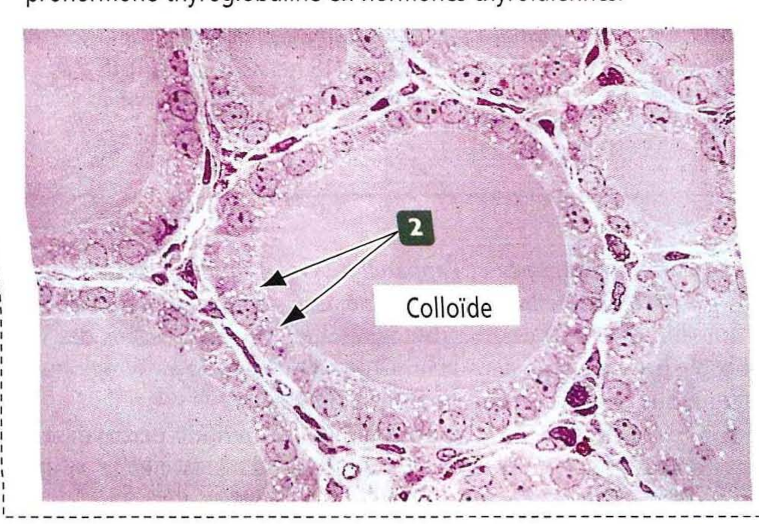
Ultrastructure de la cellule folliculaire thyroïdienne

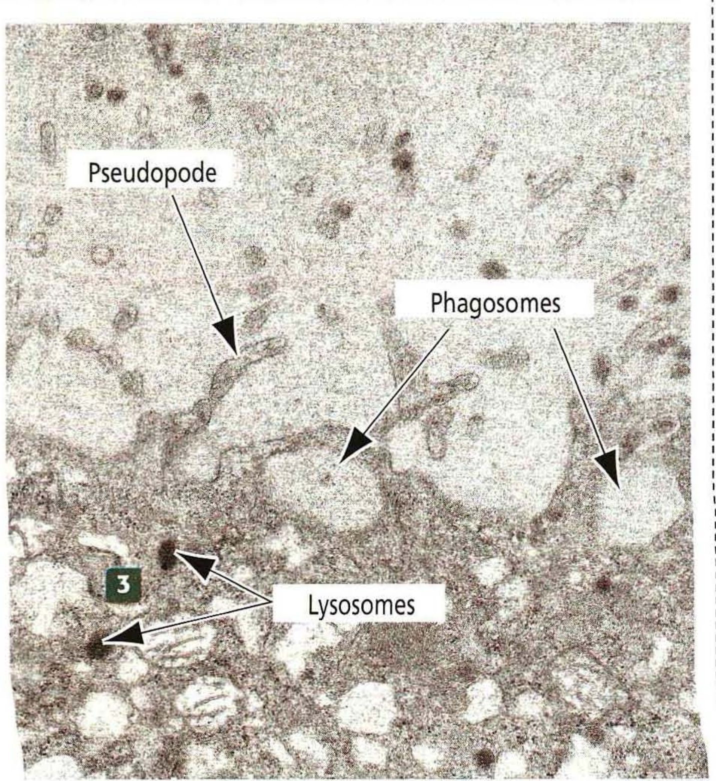
Thyroglobuline
Colloïde
Sécrétion
Lysosomes
3
Appareil de Golgi
Glycosylation
Réticulum endo-plasmique rugueux
1
Synthèse

1 La synthèse de la thyroglobuline, précurseur de la triiodothyronine (T_3) et de la thyroxine (T_4) démarre dans le réticulum endoplasmique rugueux (RER). Les citernes du RER sont distendues par le précurseur nouvellement synthétisé et le cytoplasme est réduit à des zones très étroites. Les molécules de thyroglobuline sont glycosylées dans l'appareil de Golgi.

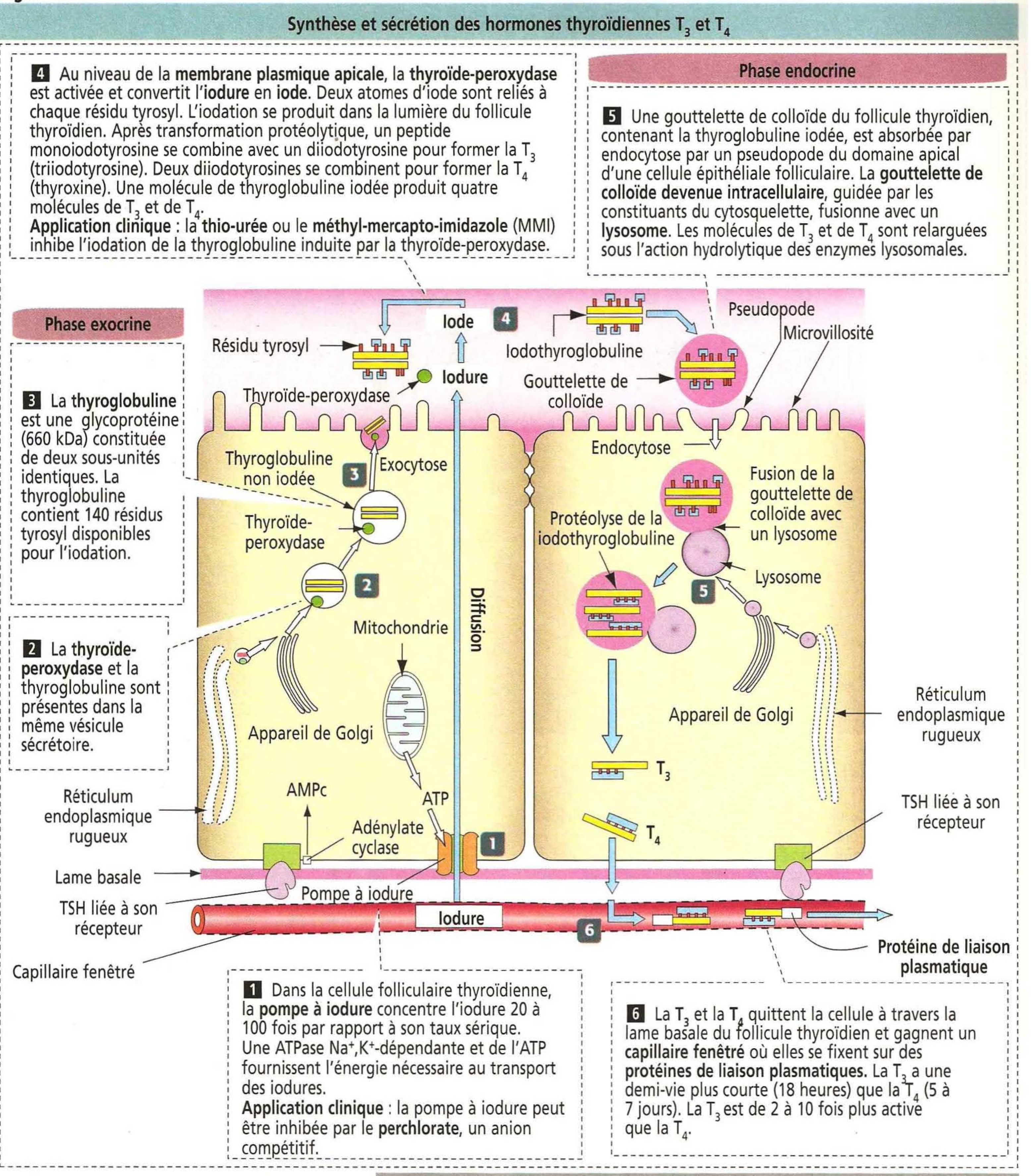
2 En microscopie optique, l'activité de synthèse de la thyroglobuline peut être mise en évidence dans le cytoplasme des cellules folliculaires, sous forme d'espaces vésiculaires optiquement clairs.

3 Le domaine apical des cellules folliculaires renferme d'abondants lysosomes impliqués dans la transformation de la prohormone thyroglobuline en hormones thyroïdiennes.





Des pseudopodes s'étendent à partir du domaine apical des cellules folliculaires thyroïdiennes et, après avoir entouré une portion de colloïde (thyroglobuline), s'organisent en un phagosome intracellulaire. Les lysosomes fusionnent avec le phagosome et initient le catabolisme protéolytique de la thyroglobuline tout en se déplaçant vers le domaine basal de la cellule folliculaire.



Le réticulum endoplasmique rugueux et l'appareil de Golgi sont des sites impliqués dans la synthèse et la glycosylation de la **thyroglobuline**, une glycoprotéine de 660 kDa composée de deux sous-unités identiques. La thyroglobuline est stockée dans des vésicules sécrétoires et libérée par exocytose dans la lumière colloïdienne. La thyroglobuline contient environ 140 résidus tyrosyl disponibles pour l'iodation.

L'enzyme responsable de l'iodation de la thyroglobuline, la **thyroïde-peroxydase**, est stockée sous forme inactive — avec la thyroglobuline — dans la même vésicule sécrétoire.

Au niveau de la membrane cellulaire apicale, la thyroïde-peroxydase est activée au cours de son exocytose. **La thyroïde-peroxydase activée oxyde l'iodure en iode à l'intérieur de la colloïde**, l'iode étant ensuite transféré sur les résidus tyrosyl disponibles de la thyroglobuline. L'activité de la thyroïde-peroxydase et le processus d'iodation peuvent être inhibés par la **thio-urée**, la **propylthio-uracile** et le **méthyl-mercapto-imidazole.** Ces médicaments anti-thyroïdiens sont utilisés pour inhiber la production d'hormones thyroïdiennes par une glande trop active.

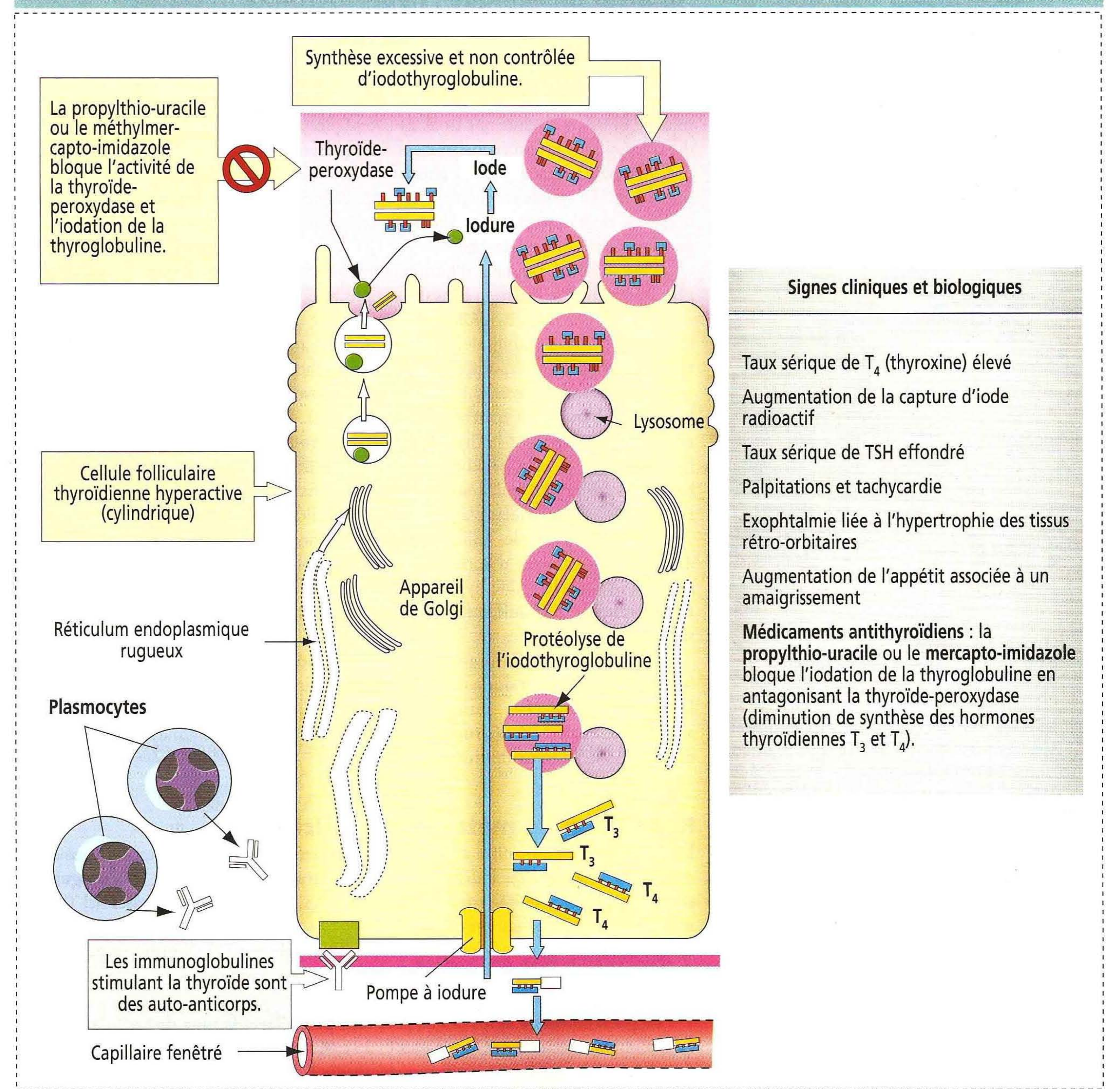
La **phase endocrine** commence avec l'endocytose de la thyroglobuline iodée, stimulée par la TSH, dans la cellule folliculaire (voir Figure 19-3) :

1. Des **gouttelettes de colloïde** sont enveloppées par des **pseudopodes** apicaux puis internalisées pour devenir des vésicules contenant de la colloïde.

2. Les constituants du cytosquelette guident les gouttelettes colloïdiennes vers des lysosomes avec lesquels elles fusionnent.

Figure 19-4

Maladie de Graves (ou maladie de Basedow) : dérégulation de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes T_3 et T_4



3. **Les enzymes lysosomales dégradent l'iodothyroglobuline pour libérer de la T_3, de la T_4** et d'autres produits intermédiaires. Les iodotyrosines, les acides aminés et les sucres sont recyclés à l'intérieur de la cellule.

4. Les hormones thyroïdiennes sont ensuite libérées à travers la lame basale de l'épithélium folliculaire — selon un mécanisme encore inconnu — et gagnent des capillaires fenêtrés à l'intérieur desquels elles se fixent sur des **protéines de transport plasmatiques**.

La T_3 a une demi-vie plus courte (18 heures), est **plus puissante** et **moins abondante que la T_4**. La T_4 a une demi-vie de 5 à 7 jours et représente 90 % de la sécrétion hormonale thyroïdienne.

Les hormones thyroïdiennes augmentent le métabolisme de base. Le site d'action essentiel de la T_3, et à un moindre degré de la T_4, est le **noyau de la cellule.** La T_3 se fixe sur un récepteur de l'hormone thyroïdienne lié à une région spécifique de l'ADN, appelée **élément de réponse à l'hormone thyroïdienne** (TRE), pour induire la transcription de gènes spécifiques.

Application clinique : hyperthyroïdie (maladie de Graves) et hypothyroïdie

Chez l'**adulte**, l'hypothyroïdie est en général due à une maladie thyroïdienne et se caractérise par un **ralentissement du métabolisme de base**, une **hypothermie** et une **frilosité**. La diminution de la sudation et la vasoconstriction cutanée rendent la peau sèche et molle. Les sujets atteints ont froid dans une pièce chaude. Chez l'adulte, l'hypothyroïdie se manifeste par un épaississement de la peau avec un aspect bouffi lié à l'accumulation de protéoglycanes et à la rétention d'eau dans le derme (**myxœdème**) et le tissu musculaire. La systole cardiaque est réduite et le pouls ralenti. En dehors des cas d'anomalies du développement, la plupart de ces symptômes sont réversibles lorsque le dérèglement thyroïdien est corrigé.

Chez le **fœtus**, l'absence d'hormone thyroïdienne est responsable du **crétinisme**. On peut observer cette situation dans des régions géographiques déficientes en iode. Chez le nouveau-né, une hypothyroïdie peut être évoquée devant un syndrome de détresse respiratoire, une hernie ombilicale, un retard de croissance osseuse et en cas de sous-alimentation. Non traitée, l'hypothyroïdie de l'enfant aboutit à une **arriération mentale**.

La **maladie de Graves** (ou **maladie de Basedow**) est une **maladie auto-immune** dans laquelle la thyroïde est hyperactive (Figure 19-4). Des **auto-anticorps** (appelés **immunoglobulines stimulant la thyroïde** ou TSIs), **produits par les plasmocytes dérivés de lymphocytes T sensibilisés contre les récepteurs de la TSH** présents au niveau de la face basale des cellules folliculaires thyroïdiennes, se fixent sur les récepteurs et reproduisent l'effet de la TSH, stimulant la production d'AMPc.

De ce fait, les cellules folliculaires thyroïdiennes deviennent cylindriques et sécrètent de grandes quantités d'hormones thyroïdiennes dans la circulation sanguine, de manière incontrôlée. Une hypertrophie de la thyroïde (**goitre**), une **exophtalmie**, une **tachycardie**, un **réchauffement cutané** et de **fins tremblements des doigts** sont des signes cliniques typiques.

La **maladie d'Hashimoto** est une **maladie auto-immune** associée à une hypothyroïdie. Elle est due à des auto-anticorps dirigés contre la **thyroïde-peroxydase** et la thyroglobuline. Les anticorps antithyroïde-peroxydase sont appelés **anticorps antimicrosomiaux.** La destruction progressive des follicules thyroïdiens aboutit à une diminution de la fonction thyroïdienne.

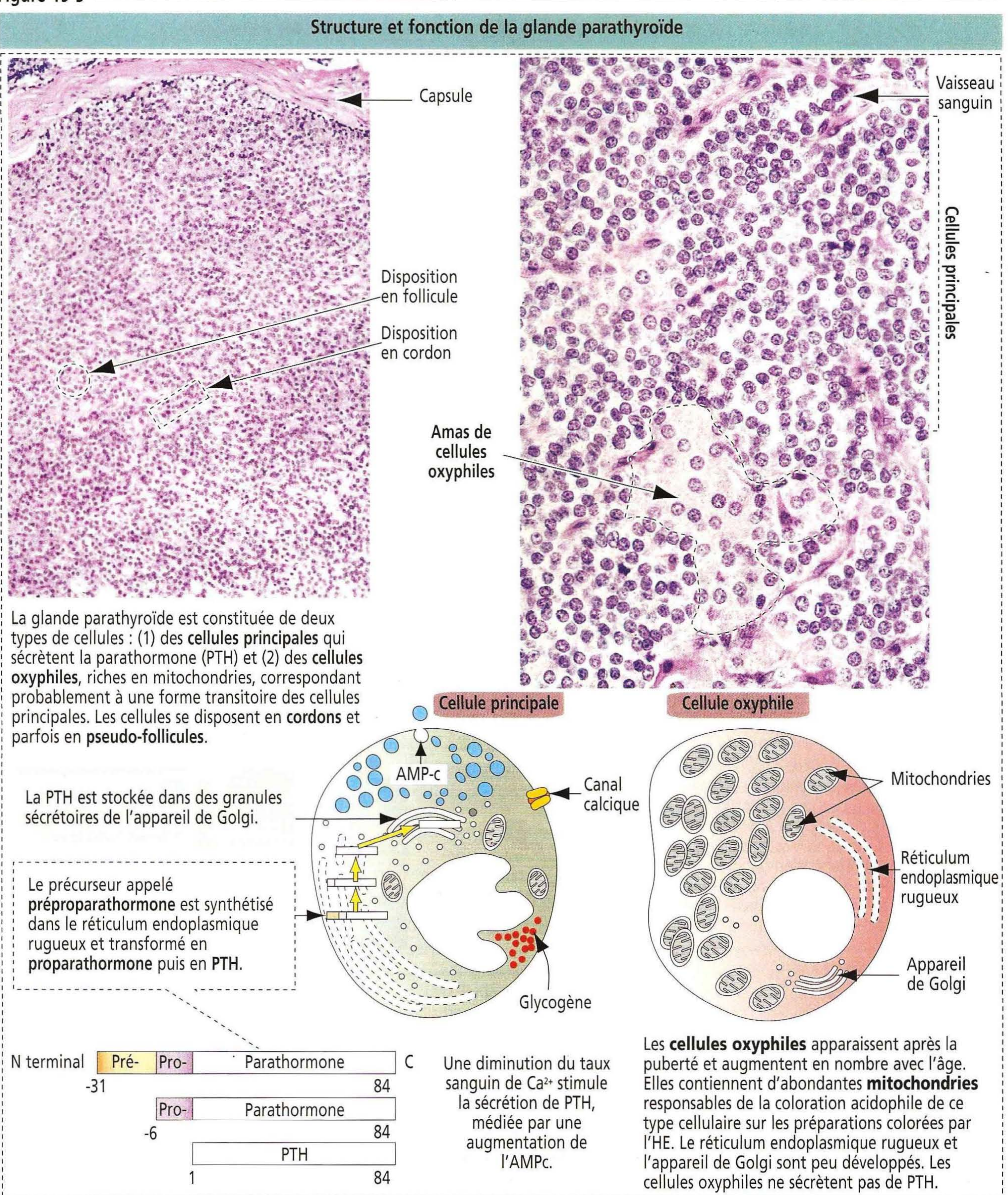
Régulation du métabolisme calcique

Le calcium, que l'on trouve à l'intérieur et à l'extérieur des cellules, est un constituant majeur du squelette, est indispensable à la **contraction musculaire**, à la **coagulation sanguine** et aux activités enzymatiques et représente un médiateur essentiel (**second messager**) de la signalisation cellulaire.

Le maintien de l'homéostasie calcique est régulé par (1) l'**hormone parathyroïdienne** (**parathormone**), (2) la **calcitonine** et (3) la **vitamine D** (calcitriol ou 1,25-dihydroxycholécalciférol).

La parathormone agit sur l'os et le rein pour élever le taux de Ca^{2+} dans le sang. La calcitonine, sécrétée par les cellules C du follicule thyroïdien, abaisse le taux de Ca^{2+}. La vitamine D, produite dans le rein, augmente l'absorption intestinale de **Ca^{2+}**.

Figure 19-5

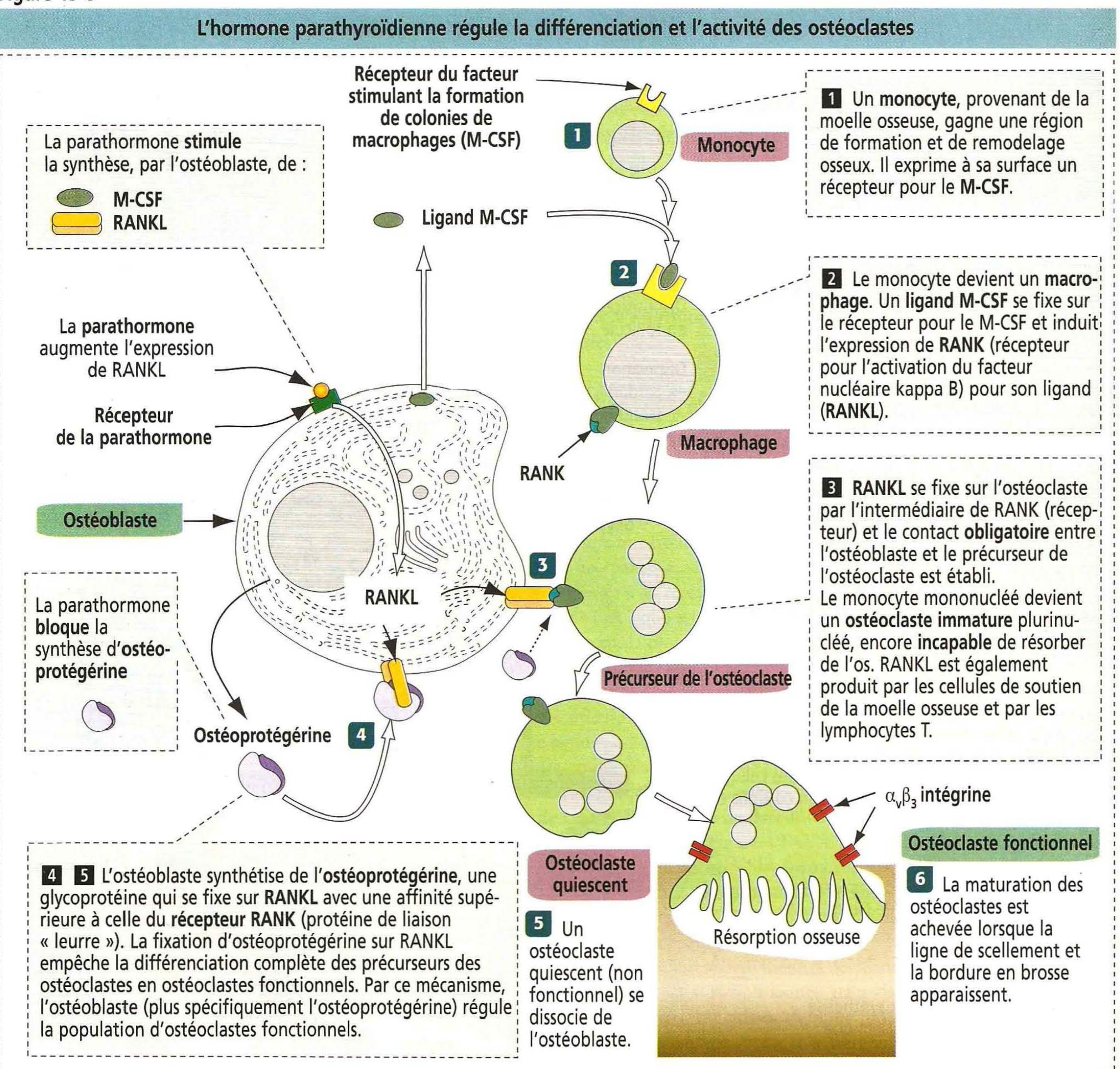


Glandes parathyroïdes

Développement des glandes parathyroïdes

Les quatre glandes parathyroïdes dérivent des troisième et quatrième poches branchiales. La troisième poche branchiale donne naissance aux glandes parathyroïdes inférieures et au thymus. La quatrième poche branchiale donne naissance aux glandes parathyroïdes supérieures et au corps ultimobranchial.

Figure 19-6



Les glandes parathyroïdes sont situées à la face postérieure de la thyroïde, entre sa capsule et le tissu conjonctif qui l'entoure. Outre les quatre glandes parathyroïdes principales, on peut trouver des glandes accessoires dans le médiastin ou au niveau du cou.

L'ablation involontaire de glandes parathyroïdes normales au cours d'une chirurgie thyroïdienne (thyroïdectomie) provoque une tétanie, caractérisée par des spasmes des muscles du thorax et du larynx, pouvant entraîner la mort par asphyxie.

Organisation histologique des glandes parathyroïdes

Le parenchyme des glandes parathyroïdes est constitué de deux populations cellulaires vascularisées par des capillaires sinusoïdes (Figure 19-5) : (1) les **cellules principales**, les plus nombreuses, et (2) les **cellules oxyphiles** ou **acidophiles**. Les amas cellulaires se disposent en cordons ou en follicules.

Les **cellules principales** contiennent des granules cytoplasmiques emplis d'**hormone parathyroïdienne**, un peptide de 84 acides aminés dérivé d'un précurseur plus

volumineux de 115 acides aminés (la **préproparathormone**). Ce précurseur donne naissance à la **proparathormone** (90 acides aminés), transformée dans l'appareil de Golgi par une enzyme protéolytique en **parathormone**. La parathormone est stockée dans des **granules sécrétoires**. On observe également des **inclusions de glycogène** dans les cellules principales.

Les **cellules oxyphiles** ou **acidophiles** contiennent d'abondantes mitochondries responsables de leur coloration typique. Ce type cellulaire pourrait représenter une forme transitoire des cellules principales.

Rôle de la parathormone

L'hormone parathyroïdienne régule l'équilibre phosphocalcique sanguin en agissant à deux niveaux principaux :

1. Le **tissu osseux**, où elle stimule la **résorption d'os minéralisé par les ostéoclastes** et la libération de Ca^{2+} dans le sang. La calcémie normale est d'environ **9,5 mg/dl.**

2. Les **tubules urinifères**, où elle stimule la réabsorption de Ca^{2+} et la **production de vitamine D active**. La parathormone est sécrétée dans le sang et possède une demi-vie d'environ 5 minutes.

Une **augmentation** du taux de Ca^{2+} sanguin (**hypercalcémie**) **bloque la libération de parathormone par les cellules principales**. Une **diminution** de ce taux (**hypocalcémie**) **stimule la libération de parathormone** par les cellules principales.

Lorsque la calcémie est basse, la parathormone rétablit l'homéostasie en agissant sur les **ostéoblastes** qui induisent les ostéoclastes à résorber de l'os.

L'hormone parathyroïdienne se fixe sur un récepteur superficiel de l'ostéoblaste pour induire la synthèse de trois protéines indispensables à la différenciation et à l'action des ostéoclastes (voir Figure 19-6 et la partie consacrée aux ostéoclastes, dans le Chapitre 4, Tissu conjonctif) :

1. Le **ligand M-CSF (facteur stimulant la formation de colonies de macrophages)** qui induit la différenciation des monocytes en ostéoclastes immatures en activant l'expression du **récepteur pour l'activation du facteur nucléaire kappa B** (RANK).

2. **RANKL**, une protéine de la membrane cellulaire interagissant comme ligand avec le récepteur RANK présent à la surface du précurseur ostéoclastique. L'interaction RANK-RANKL induit la différenciation de ce précurseur en ostéoclaste quiescent.

3. L'**ostéoprotégérine**, une protéine qui bloque la fixation de RANKL sur le récepteur RANK pour empêcher la différenciation finale de l'ostéoclaste quiescent en ostéoclaste fonctionnel. Par ce mécanisme, l'ostéoprotégérine contrôle la population d'ostéoclastes fonctionnels.

Application clinique : hyperparathyroïdie et hypoparathyroïdie

L'hyperparathyroïdie est due à une tumeur fonctionnelle bénigne de la glande (**adénome**). Une augmentation anormale de sécrétion de parathormone provoque :

1. Une **hypercalcémie** et une **phosphaturie** (augmentation de l'excrétion urinaire d'anions PO_4^{3-}).

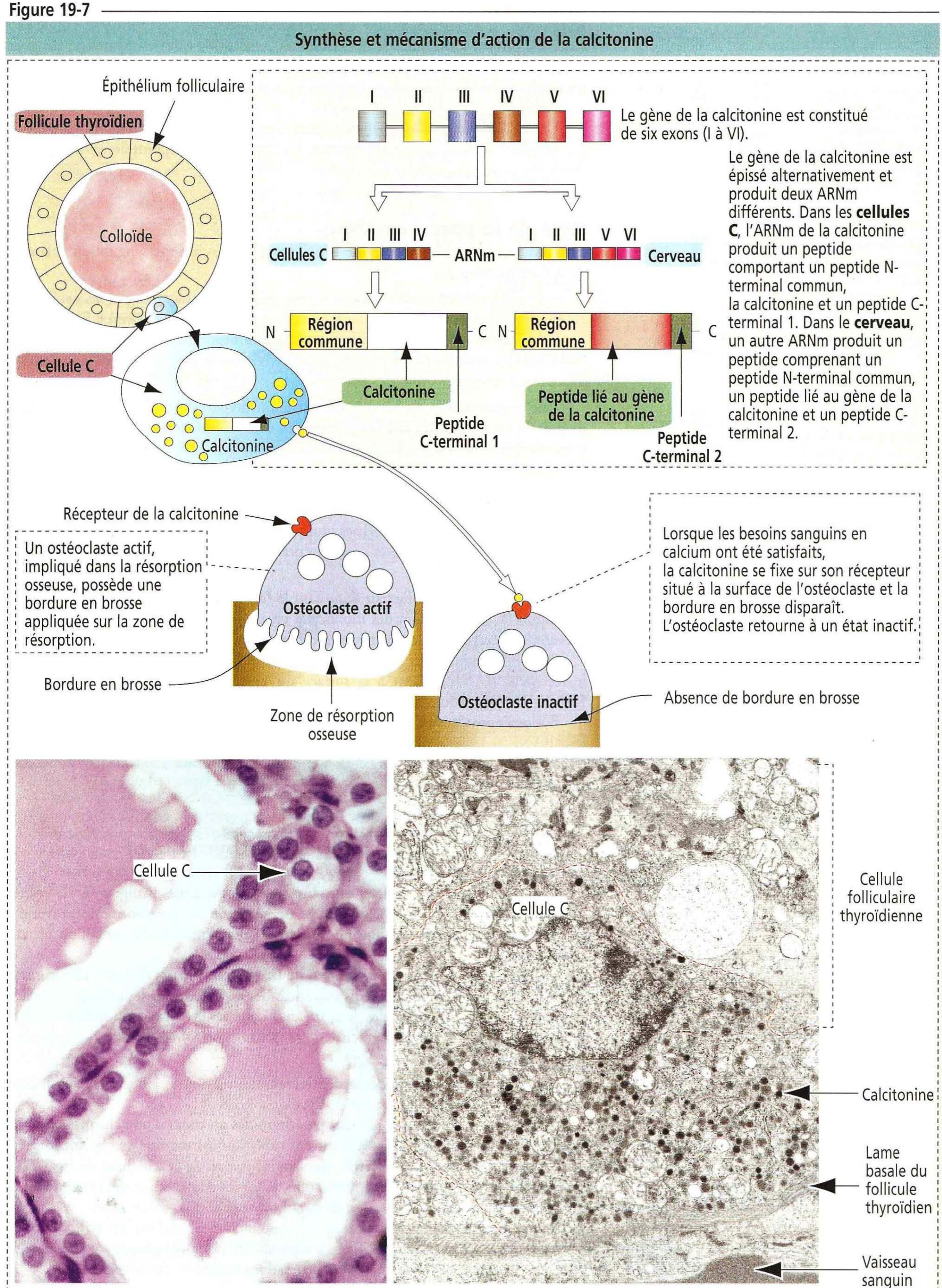
2. Une **hypercalciurie** (augmentation de l'excrétion urinaire de Ca^{2+}) aboutissant à la formation de **calculs rénaux** dans les calices des reins. Lorsque les calculs descendent dans l'uretère, ils provoquent des douleurs intenses, liées la contraction spasmodique du muscle lisse, une **hématurie** (présence de sang dans l'urine) et des infections des voies urinaires (**pyélonéphrites**).

Hypercalcémie, résultat de la déminéralisation osseuse. Une résorption osseuse étendue entraîne le développement de **kystes**.

Résection accidentelle de glandes parathyroïdes au cours d'une chirurgie thyroïdienne. Dans les 24 à 48 heures qui suivent l'ablation chirurgicale de glandes parathyroïdes, on observe une hypocalcémie, une augmentation de l'excitabilité du tissu nerveux, incluant des paresthésies (sensation de fourmillements), et des crises de **tétanie** ou d'**épilepsie**. L'administration de parathormone corrige ces troubles.

L'**hypoparathyroïdie idiopathique** (de cause inconnue, comme son nom l'indique) se traduit par une incapacité des tissus à répondre à l'hormone parathyroïdienne. Chez les sujets atteints, on peut observer des arriérations mentales, des concentrations

Figure 19-7


Synthèse et mécanisme d'action de la calcitonine
Épithélium folliculaire
Follicule thyroïdien
Colloïde
Cellule C
Calcitonine
I II III IV V VI
Le gène de la calcitonine est constitué de six exons (I à VI).
Le gène de la calcitonine est épissé alternativement et produit deux ARNm différents. Dans les **cellules C**, l'ARNm de la calcitonine produit un peptide comportant un peptide N-terminal commun, la calcitonine et un peptide C-terminal 1. Dans le **cerveau**, un autre ARNm produit un peptide comprenant un peptide N-terminal commun, un peptide lié au gène de la calcitonine et un peptide C-terminal 2.
Cellules C
ARNm
Cerveau
N
Région commune
C
Calcitonine
Peptide C-terminal 1
Peptide lié au gène de la calcitonine
Peptide C-terminal 2
Récepteur de la calcitonine
Un ostéoclaste actif, impliqué dans la résorption osseuse, possède une bordure en brosse appliquée sur la zone de résorption.
Ostéoclaste actif
Bordure en brosse
Zone de résorption osseuse
Lorsque les besoins sanguins en calcium ont été satisfaits, la calcitonine se fixe sur son récepteur situé à la surface de l'ostéoclaste et la bordure en brosse disparaît. L'ostéoclaste retourne à un état inactif.
Ostéoclaste inactif
Absence de bordure en brosse
Cellule C
Cellule C
Cellule folliculaire thyroïdienne
Calcitonine
Lame basale du follicule thyroïdien
Vaisseau sanguin

élevées (plutôt que basses) de parathormone dans le sang et une absence de réponse à l'apport d'hormone parathyroïdienne exogène.

Cellules C (follicule thyroïdien) Calcitonine

Les cellules C dérivent de cellules de la crête neurale et sont associées aux follicules thyroïdiens. Les cellules C (1) représentent environ 0,1 % de la masse du tissu thyroïdien, (2) sont présentes à l'intérieur du follicule thyroïdien sans être en contact avec la colloïde et (3) produisent la **calcitonine**, codée par un gène situé sur le bras court du chromosome 11 (Figure 19-7).

La calcitonine est un peptide de 32 acides aminés dérivant d'un précurseur de 136 acides aminés. Elle est stockée dans des granules sécrétoires.

Le gène de la calcitonine est également exprimé par d'autres tissus (hypothalamus et hypophyse), donnant naissance à un **peptide lié au gène de la calcitonine** (CGRP) de 37 acides aminés. Le CGRP possède des propriétés neurotransmettrices et vasodilatatrices.

La principale fonction de la calcitonine est de **s'opposer aux effets de l'hormone parathyroïdienne. La calcitonine bloque la mobilisation du calcium à partir de l'os par les ostéoclastes** déclenchée par une augmentation de l'AMPc. La sécrétion de calcitonine est stimulée par une augmentation du taux sanguin de calcium (hypercalcémie).

Application clinique : syndrome néoplasique endocrinien multiple

Les tumeurs des cellules C (carcinome médullaire de la thyroïde) se traduisent par une production excessive de calcitonine. Toutefois, la calcémie reste normale, sans lésion osseuse apparente.

La présence d'une tumeur thyroïdienne produisant de la calcitonine peut être associée à un phéochromocytome, une tumeur de la médullosurrénale (syndrome **néoplasique endocrinien multiple**, MEN).

Vitamine D

La vitamine D_2 est formée au niveau **cutané** par conversion du 7-déhydrocholestérol en **cholécalciférol** à la suite d'une exposition aux rayons ultraviolets (Figure 19-8). Le cholécalciférol est alors absorbé dans la circulation sanguine et transporté dans le **foie** où il est converti en **25-hydroxycholécalciférol** par addition d'un groupement hydroxyle sur la chaîne latérale.

Dans le **néphron**, deux évènements peuvent se produire :

1. Un **taux bas de calcium** peut stimuler l'activité enzymatique d'une **1α-hydroxylase** mitochondriale pour ajouter un autre groupement hydroxyle au 25-hydroxycholécalciférol et former le **1,25-dihydroxycholécalciférol** (**calcitriol**), forme active de la vitamine D.

2. Un **taux élevé de calcium** peut stimuler l'activité enzymatique d'une **24-hydroxylase** pour convertir le 25-hydroxycholécalciférol en 24,25-dihydroxycholécalciférol biologiquement inactif. En outre, la parathormone et la calcitonine inhibent l'activité de l'1α-hydroxylase.

Le calcitriol (forme active) et le 24,25-dihydroxycholécalciférol (forme inactive) circulent dans le sang, liés à une **protéine de liaison à la vitamine D**.

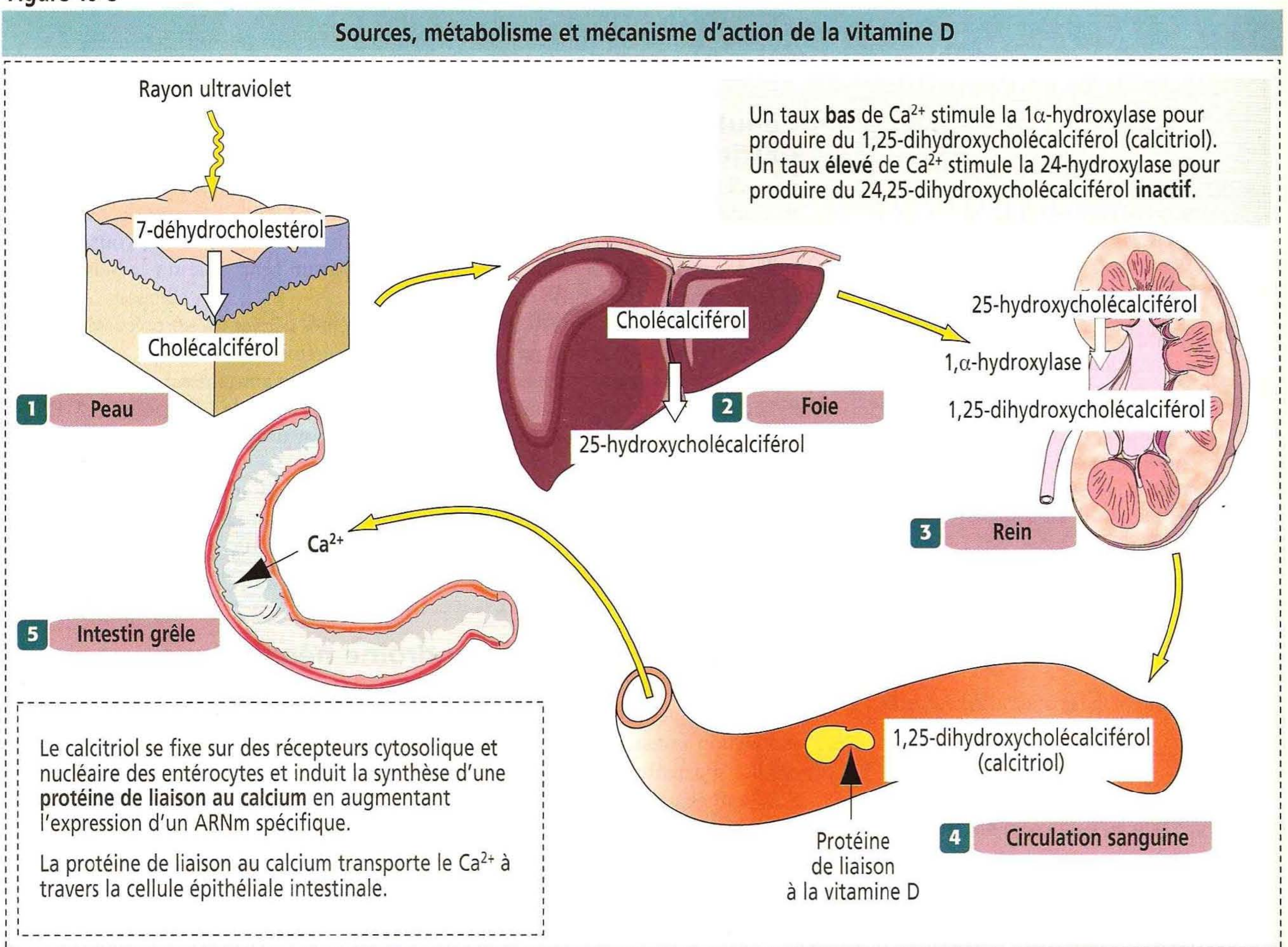
La principale fonction de la vitamine D est de stimuler la réabsorption de calcium par la muqueuse intestinale. La vitamine D, comme tous les stéroïdes, est transportée jusqu'au noyau de la cellule intestinale pour induire la synthèse d'une **protéine de liaison au calcium** nécessaire au transport du calcium à travers l'épithélium intestinal.

Application clinique : rachitisme et ostéomalacie

Chez l'enfant, un déficit en vitamine D provoque le **rachitisme**. Chez l'adulte, la situation pathologique correspondante est l'**ostéomalacie**. Ces deux maladies sont liées à des anomalies de calcification de la matrice osseuse (ostéoïde).

Dans le **rachitisme**, le remodelage osseux est défectueux. Les extrémités des os sont bombées (chapelet rachitique des articulations costo-chondrales) et la faible calcification des os longs provoque des courbures osseuses (jambes arquées ou genu varum).

Figure 19-8



Dans l'**ostéomalacie**, on observe de façon typique, chez l'adulte, des douleurs, des fractures incomplètes et une faiblesse musculaire.

Une insuffisance rénale chronique ou une anomalie congénitale — entraînant une absence de1α-hydroxylase — peut également provoquer un rachitisme ou une ostéomalacie.

On observe fréquemment une hypercalcémie chez les patients atteints de métastases provoquant une destruction osseuse ou de tumeurs sécrétant un « **peptide lié à la parathormone** » (*parathyroid hormone-related peptide*, PTHrP).

Glandes surrénales
Organisation histologique du cortex surrénalien

Les glandes surrénales (en Anglais : *adrenal*, du Lat. *ad*, près de ; *ren*, rein) sont associées au pôle supérieur des reins. Chaque glande est constituée d'un cortex externe jaunâtre (80 à 90 % de la glande) et d'une médullaire interne rougeâtre (10 à 20 %). Le **cortex** surrénalien (corticosurrénale) est d'origine **mésodermique** et produit des **hormones stéroïdes**. La **médullaire** surrénalienne (médullosurrénale) est d'origine **neuro-ectodermique** et produit des **catécholamines**.

Le **cortex surrénalien** est constitué de trois zones concentriques (Figures 19-9 et 19-10). (1) La **zone la plus externe du cortex est la zone glomérulée.** (2) La **zone intermédiaire est la zone fasciculée.** (3) La **zone la plus interne est la zone réticulée.**

Les cellules de la zone glomérulée produisent de l'**aldostérone**, un minéralocorticoïde (Figures 19-11 et 19-12). Bien que la zone fasciculée soit souvent associée à la production de glucocorticoïdes — principalement le **cortisol** — et la zone réticulée à la production d'androgènes, les distinctions fonctionnelles entre ces deux couches sont imprécises, les faisant apparaître plutôt comme une unité fonctionnelle. De plus, ces

Figure 19-9

Organisation histologique de la glande surrénale

Capsule

1 Zone glomérulée

2 Zone fasciculée

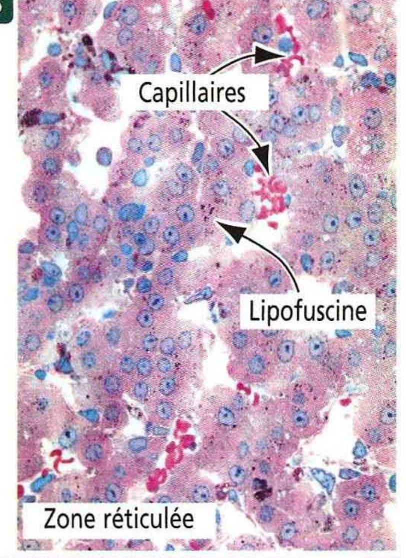
3 Zone réticulée

4 Médullaire

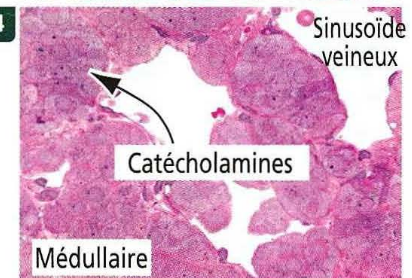
1 Capsule
Glomérule
Zone glomérulée
Zone fasciculée

2 Capillaires
Spongiocyte
Zone fasciculée

3



4



1 La **zone glomérulée** est une zone sous-capsulaire étroite dont la face interne est accolée à la zone fasciculée. La zone glomérulée est constituée de cellules disposées de manière concentrique, entourées d'un tissu de soutien contenant des capillaires. Les cellules contiennent quelques gouttelettes lipidiques et un réticulum endoplasmique lisse bien développé.
Les cellules de la zone glomérulée sécrètent une hormone minéralocorticoïde, l'**aldostérone**, sous le contrôle de l'angiotensine II.

2 La **zone fasciculée** est la zone la plus étendue du cortex surrénalien. Elle est constituée de cellules polygonales disposées en colonnes verticales ou en faisceaux perpendiculaires à la capsule. Les cellules possèdent un cytoplasme vacuolisé reflétant l'accumulation de gouttelettes lipidiques contenant du cholestérol et ses métabolites. Des capillaires fenêtrés séparent les colonnes cellulaires adjacentes.
Les cellules de la zone fasciculée sécrètent principalement des hormones glucocorticoïdes (**cortisol**) sous le contrôle de l'ACTH.

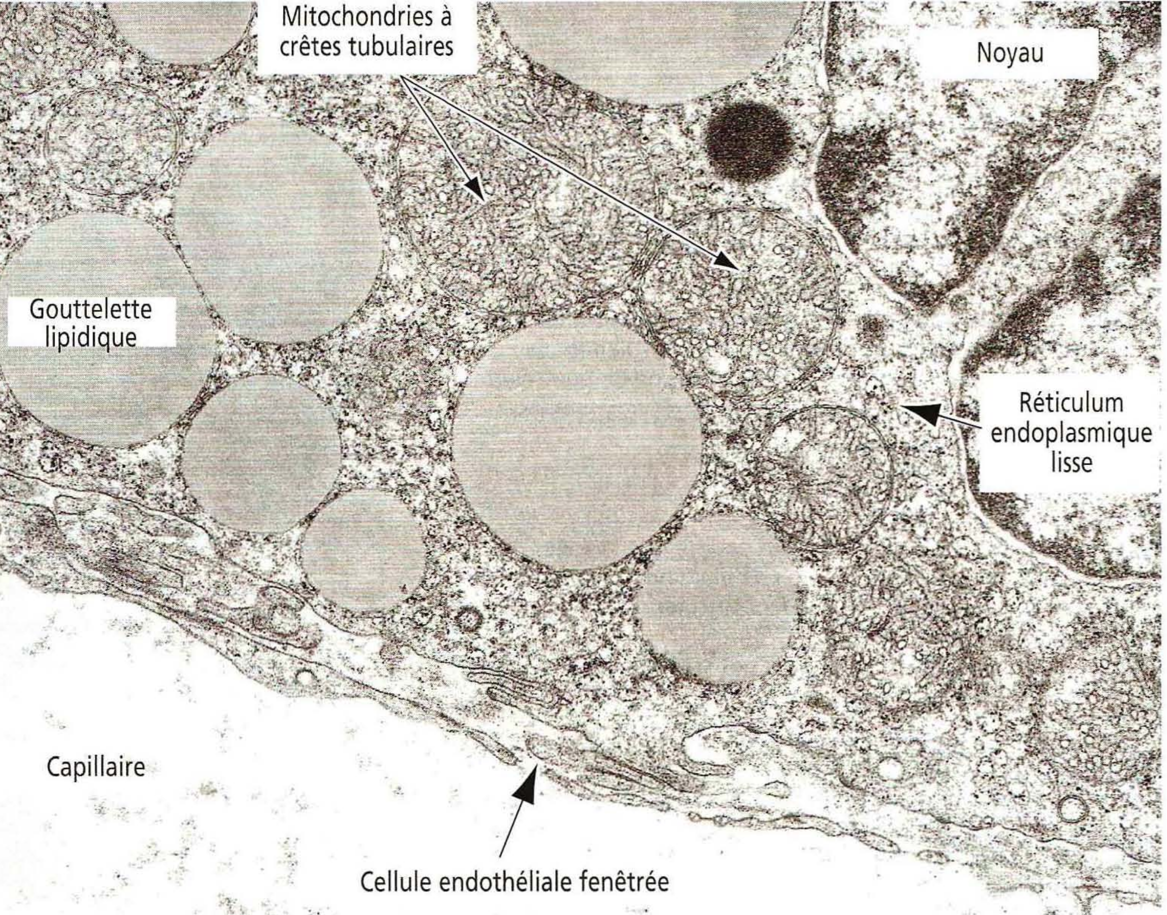
3 La **zone réticulée** est plus mince que la zone fasciculée mais plus épaisse que la zone glomérulée. Elle est formée de cellules anastomosées formant un réticulum ou réseau entouré de capillaires fenêtrés. Les cellules contiennent un pigment brun (**lipofuscine**) contrastant avec la coloration très pâle de la zone fasciculée.
Les cellules de la zone réticulée sécrètent principalement des **hormones stéroïdes sexuelles** sous le contrôle de l'ACTH.

4 La **médullosurrénale** est constituée de deux populations cellulaires distinctes entourées de sinusoïdes veineux : les cellules sécrétant l'adrénaline (ou épinéphrine, 80%) et les cellules sécrétant la noradrénaline (ou norépinéphrine, 20%). L'adrénaline et la noradrénaline sont des **catécholamines**. Les catécholamines donnent à la médullaire une coloration brune après exposition à l'air ou à un agent oxydant comme le bichromate de potassium (**réaction chromaffine**).

Figure 19-10

Ultrastructure d'une cellule surrénalienne active productrice de stéroïde (zone fasciculée)

Capillaire fenêtré
Cellule endothéliale fenêtrée
Amas de gouttelettes lipidiques
Spongiocyte de la zone fasciculée



L'ultrastructure des cellules de la zone fasciculée et leur relation étroite avec des capillaires bordés par des cellules endothéliales fenêtrées met en évidence leur participation à la synthèse des hormones stéroïdes libérées dans le système vasculaire sanguin. Comme les cellules produisant des stéroïdes de la thèque interne et du corps jaune de l'ovaire, et les cellules de Leydig du testicule, les cellules de la zone fasciculée possèdent trois aspects structuraux caractéristiques représentatifs de la synthèse de stéroïdes : (1) des **gouttelettes lipidiques** contenant du cholestérol, (2) des **mitochondries à crêtes tubulaires** hébergeant des enzymes impliquées dans la stéroïdogenèse et (3) un **réticulum endoplasmique lisse**, contenant également des enzymes associées à des membranes impliquées dans la production de stéroïdes.

Figure 19-11

Ultrastructure d'une cellule surrénalienne productrice de stéroïdes, moyennement active (zone réticulée)

Les cellules de la **zone réticulée** sont plus petites que celles des zones glomérulée et fasciculée, et contiennent moins de gouttelettes lipidiques et de mitochondries. Toutefois, les mitochondries présentes possèdent les crêtes tubulaires caractéristiques. La présence de **lysosomes** et de dépôts de **lipofuscine** est une caractéristique de la zone réticulée par rapport aux deux autres zones. La lipofuscine est un résidu du métabolisme lipidique oxydatif reflétant la dégradation qui se produit dans le cortex surrénalien.
La zone réticulée possède d'autres caractéristiques importantes. (1) Elle reçoit le sang enrichi en stéroïdes des zones glomérulée (minéralocorticoïdes) et fasciculée (cortisol, principalement). (2) Elle est proche des cellules productrices de catécholamines de la médullosurrénale. (3) En réponse à la stimulation de l'ACTH, **les cellules des zones réticulée et fasciculée produisent des androgènes** (déhydroépiandrostérone et androstènedione). **Les cellules de la zone réticulée synthétisent du sulfate de déhydroépiandrostérone.**

Application clinique : syndrome adrénogénital

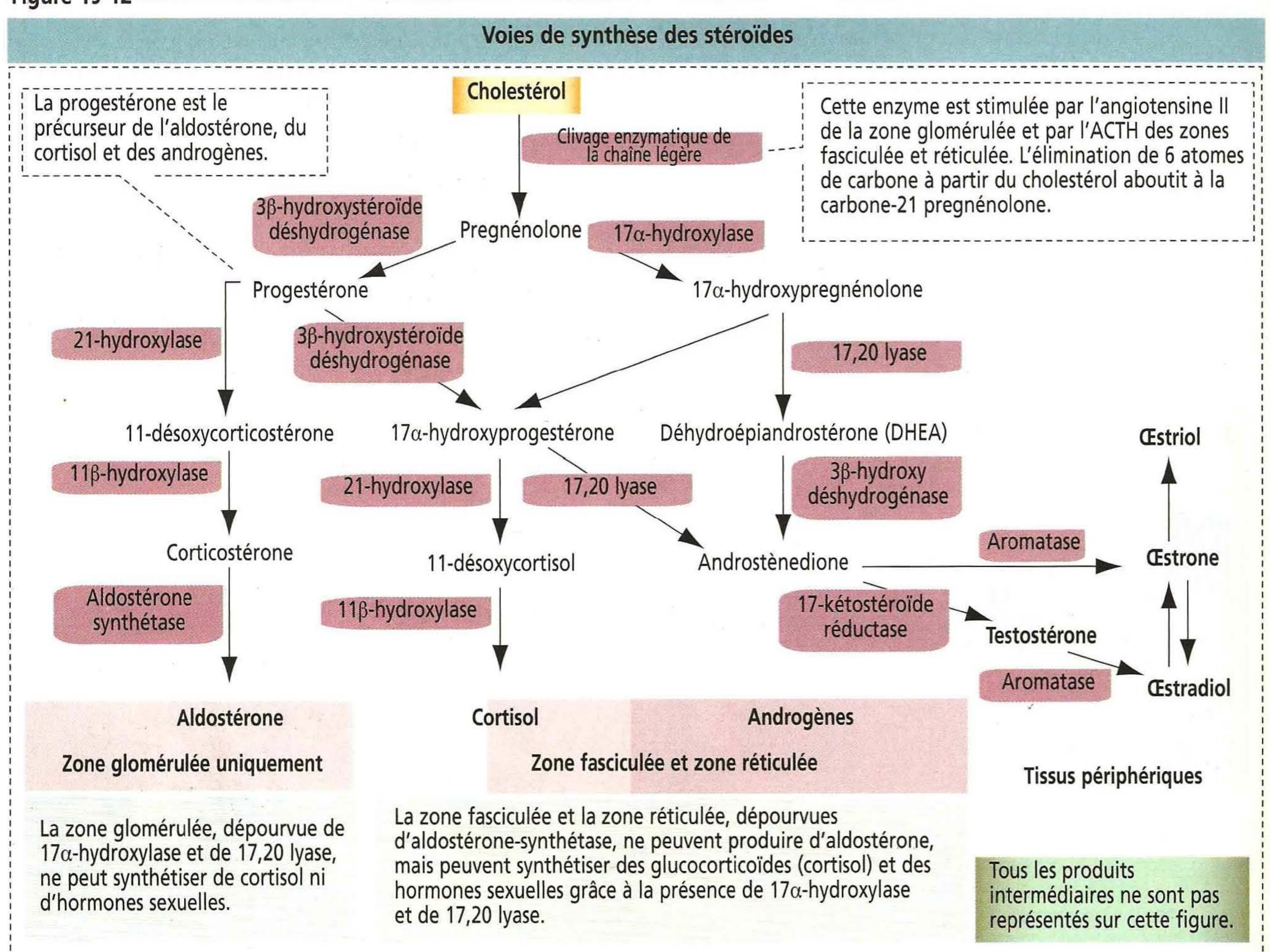
Bien que la déhydroépiandrostérone, l'androstènedione et le sulfate de déhydroépiandrostérone soient des androgènes peu actifs, ils peuvent être convertis à l'extérieur du cortex surrénalien en androgènes plus puissants et également en œstrogènes.
Cette propriété de conversion androgénique est importante en clinique dans des pathologies comme **le syndrome adrénogénital**.
Dans ce syndrome, une production excessive d'androgènes chez la femme entraîne une masculinisation (développement anormal de la pilosité sexuelle — **hirsutisme** — et hypertrophie du clitoris).
Les androgènes surrénaliens ne remplacent pas les androgènes testiculaires produits par les cellules de Leydig chez l'homme, mais sont responsables, chez la femme, de la croissance des poils axillaires et pubiens.

deux zones sont stimulées par la corticotropine (ACTH) tandis que la zone glomérulée est principalement **angiotensine II-dépendante**.

L'angiotensine II stimule à la fois la croissance de la zone glomérulée et la synthèse d'aldostérone (Figure 19-12).

L'angiotensine II est un octapeptide provenant de la conversion de l'**angiotensine I** (décapeptide) par l'**angiotensine-convertase** (enzyme de conversion) dans la circulation pulmonaire (voir Chapitre 14, Appareil urinaire). L'aldostérone a une demi-vie de 20 à

Figure 19-12



30 minutes et agit directement sur le tube contourné distal et le tubule collecteur où elle augmente la réabsorption de Na^+ et l'excrétion de K^+.

La **zone glomérulée** (Lat. *glomus*, ballon) possède les caractéristiques suivantes (voir Figure 19-9) : (1) elle est située sous la capsule ; (2) elle représente 10 à 15 % du cortex ; (3) ses cellules s'agrègent sous forme de glomérules et contiennent de **faibles quantités de gouttelettes lipidiques** dans leur cytoplasme ; et (4) elle est dépourvue de **17α-hydroxylase** et ne peut donc pas synthétiser de cortisol ni d'hormones sexuelles.

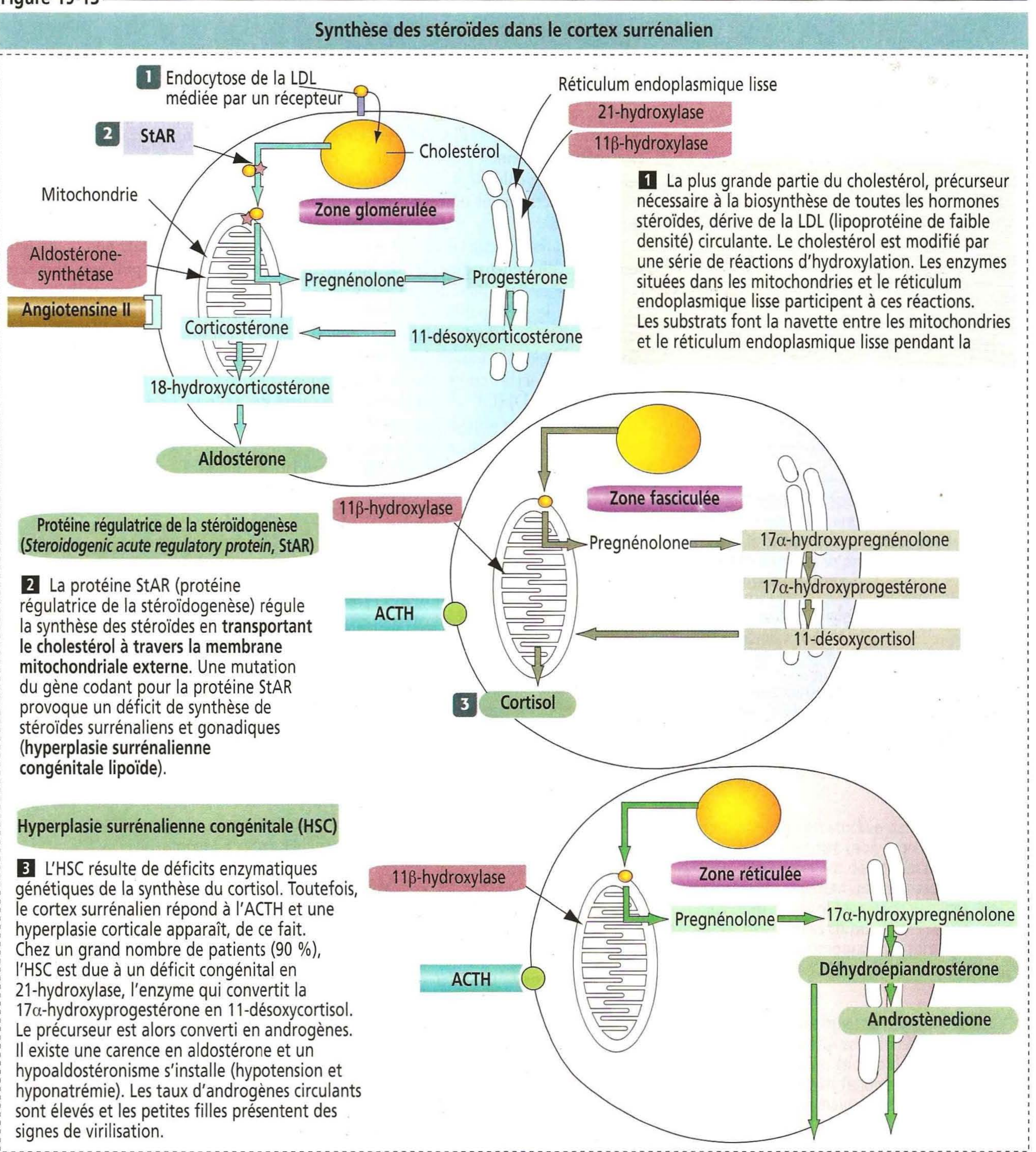
Lorsqu'elle agit, l'aldostérone se fixe sur des **protéines réceptrices intracellulaires** pour activer des facteurs de transcription augmentant l'expression de gènes spécifiques. Les cellules sensibles à l'aldostérone ne répondent pas au cortisol, un glucocorticoïde, parce que le cortisol est converti en **cortisone** par la 11β-hydroxystéroïde-déshydrogénase et que la cortisone ne se fixe pas sur le récepteur de l'aldostérone.

L'**aldostérone** stimule la rétention de Na^+ dans le rein, la rétention d'eau (conséquence de la réabsorption de Na^+) et la sécrétion rénale de K^+ et d'H^+.

La **zone fasciculée** (Lat. *fascis*, faisceau) représente 75 % du cortex. Elle est formée de cellules cubiques ayant les caractères structuraux des cellules produisant des stéroïdes (voir Figure 19-10), disposées en cordons longitudinaux séparés par des capillaires fenêtrés corticaux ou des sinusoïdes (voir Figure 19-11).

Le cytoplasme des cellules de la zone fasciculée contient trois composants caractéristiques de leur fonction de stéroïdogenèse : (1) de nombreuses **gouttelettes lipidiques**, forme de stockage du cholestérol, précurseur des hormones stéroïdes (voir Figure 19-11) ; lorsque les lipides sont extraits au cours de la préparation histologique ou non colorés par les techniques standard utilisant l'hématoxyline-éosine (HE), les cellules de la zone fasciculée prennent un aspect spumeux et sont appelées **spongiocytes** ; (2) des **mitochondries à crêtes tubulaires** contenant des enzymes participant à la stéroïdoge-

Figure 19-13



nèse ; et (3) un **réticulum endoplasmique lisse** bien développé, contenant également des enzymes impliquées dans la synthèse des stéroïdes (voir Figure 19-11).

Les cellules de la zone fasciculée et de la zone réticulée ne peuvent produire d'aldostérone mais contiennent de la **17α-hydroxylase** nécessaire à la production de glucocorticoïdes — cortisol — et de la **17,20 lyase** indispensable à la synthèse des hormones sexuelles.

Le cortisol n'est pas stocké dans les cellules et une néosynthèse, stimulée par l'ACTH, est nécessaire pour que le taux sanguin d'hormone augmente. Le cortisol est converti en cortisone dans les hépatocytes.

Le cortisol exerce deux effets principaux. (1) **Un effet métabolique** : les effets du cortisol s'opposent à ceux de l'insuline. Dans le foie, le cortisol stimule la néoglycogenèse pour augmenter la glycémie. (2) **Un effet anti-inflammatoire** : le cortisol bloque la cicatrisation et freine l'immunité cellulaire et humorale.

La **zone réticulée** (Lat. *rete*, réseau) représente 5 à 10 % du cortex. Les cellules de la zone réticulée forment un réseau de courts cordons anastomosés séparés par des capillaires fenêtrés.

Les cellules de cette zone sont acidophiles du fait de la présence de nombreux **lysosomes**, de volumineux **granules de lipofuscine** et de **gouttelettes lipidiques plus rares** (voir Figure 19-10). *Bien que les cellules de la zone fasciculée puissent synthétiser des* androgènes, le principal lieu de production d'hormones sexuelles surrénaliennes est la zone réticulée. La **déhydroépiandrostérone** (DHEA) et l'**androstènedione** sont les principaux androgènes produits par le cortex de la surrénale (voir Figures 19-12 et 19-13). Le sulfate de DHEA est synthétisé dans la zone réticulée.

Bien que le DHEA et l'androstènedione soient des androgènes peu actifs, ils peuvent être transformés en testostérone et même en œstrogène dans les tissus périphériques. La surrénale est la principale source d'androgènes chez la femme ; ces androgènes stimulent la croissance des poils pubiens et axillaires pendant la puberté.

Médullosurrénale

La médullosurrénale contient des **cellules chromaffines**, ainsi nommées en raison de leur capacité à acquérir une **coloration brune** après avoir été mises en contact avec une solution aqueuse de **bichromate de potassium**. Cette réaction est due à l'**oxydation des catécholamines** par les sels de chrome à l'origine du pigment brun.

Les cellules chromaffines (Figure 19-14) sont des **neurones sympathiques post-ganglionnaires modifiés** — sans prolongements post-ganglionnaires — dérivant de la **crête neurale** et formant des cordons épithélioïdes entourés par **des capillaires fenêtrés.** Le cytoplasme des cellules chromaffines contient des **granulations denses** limitées par une membrane constituées, d'une part, de protéines matricielles, appelées **chromogranines**, et d'autre part d'une classe de **catécholamine**, **adrénaline** ou **noradrénaline** (épinéphrine ou norépinéphrine). Certains granules contiennent à la fois de l'adrénaline et de la noradrénaline. Il existe également une sécrétion minime de **dopamine** à ce niveau mais le rôle de cette dopamine surrénalienne reste inconnu.

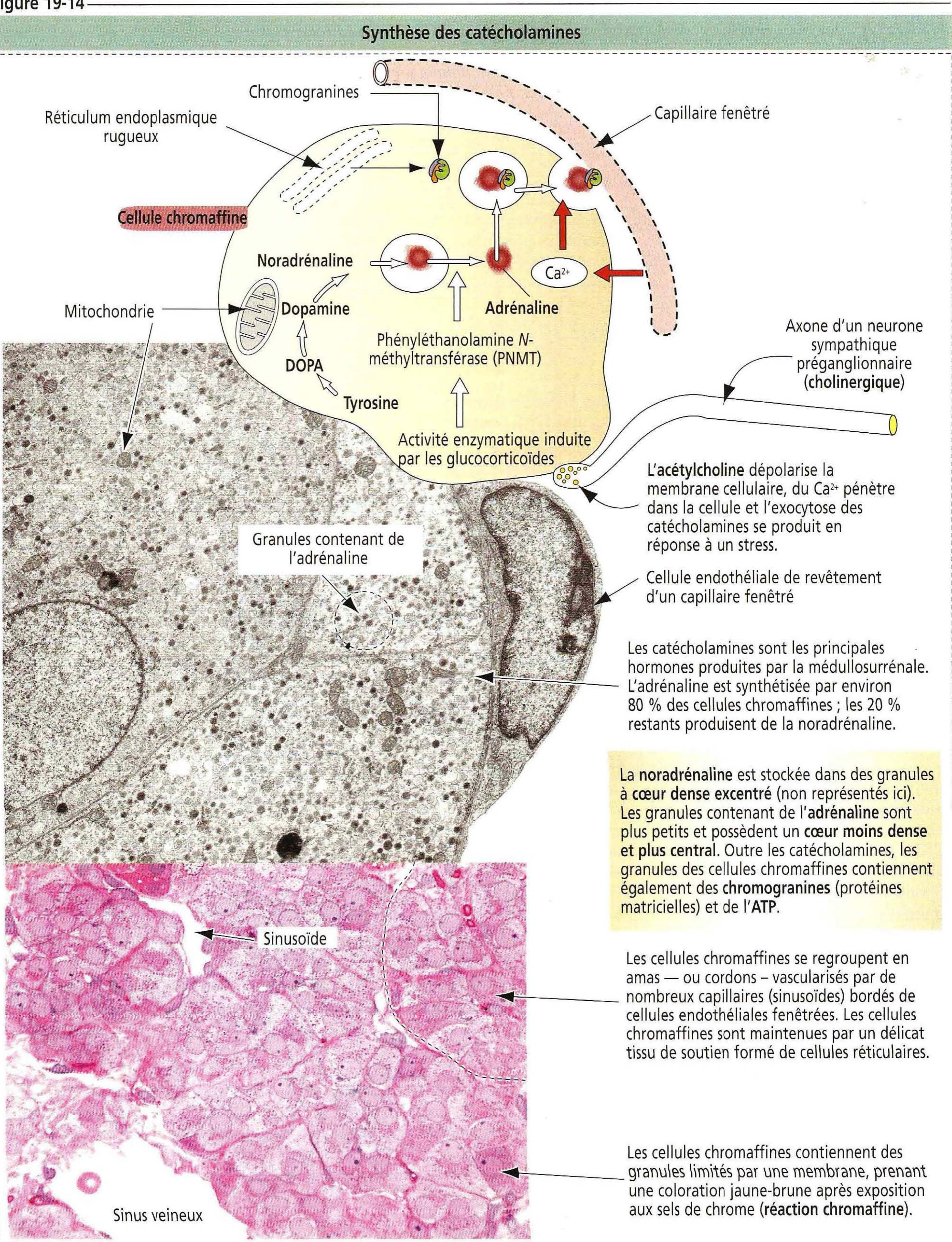
Les catécholamines sont sécrétées dans le sang au lieu de l'être dans une synapse, comme dans les terminaisons post-ganglionnaires. La médullosurrénale est innervée par des **fibres sympathiques préganglionnaires** sécrétant de l'**acétylcholine**.

On distingue deux types différents de cellules chromaffines. Environ **80 % des cellules sécrètent de l'adrénaline** et **20 % de la noradrénaline**. Ces deux populations cellulaires peuvent être différenciées en microscopie électronique d'après la morphologie des granules limités par une membrane. La noradrénaline est stockée dans des granules dont le **cœur** dense est **excentré**. Les granules contenant de l'adrénaline sont plus petits et ont un **cœur** moins dense, **central**. Il faut noter une différence importante avec les cellules du cortex surrénalien : **les cellules du cortex surrénalien ne stockent pas leurs hormones stéroïdes dans des granules**.

Les catécholamines sont synthétisées à partir de la transformation de **tyrosine** en **DOPA** (3,4-dihydroxyphénylalanine) en présence de tyrosine-hydroxylase (Figure 19-14). La DOPA est convertie en **dopamine** par la **DOPA-décarboxylase**. La dopamine est transportée dans des granules existants à l'intérieur desquels elle est convertie en **noradrénaline** par la **dopamine β-hydroxylase**. La **membrane de ces granules** contient les enzymes nécessaires à la synthèse des catécholamines et des pompes ATP-dépendantes pour le transport des substrats.

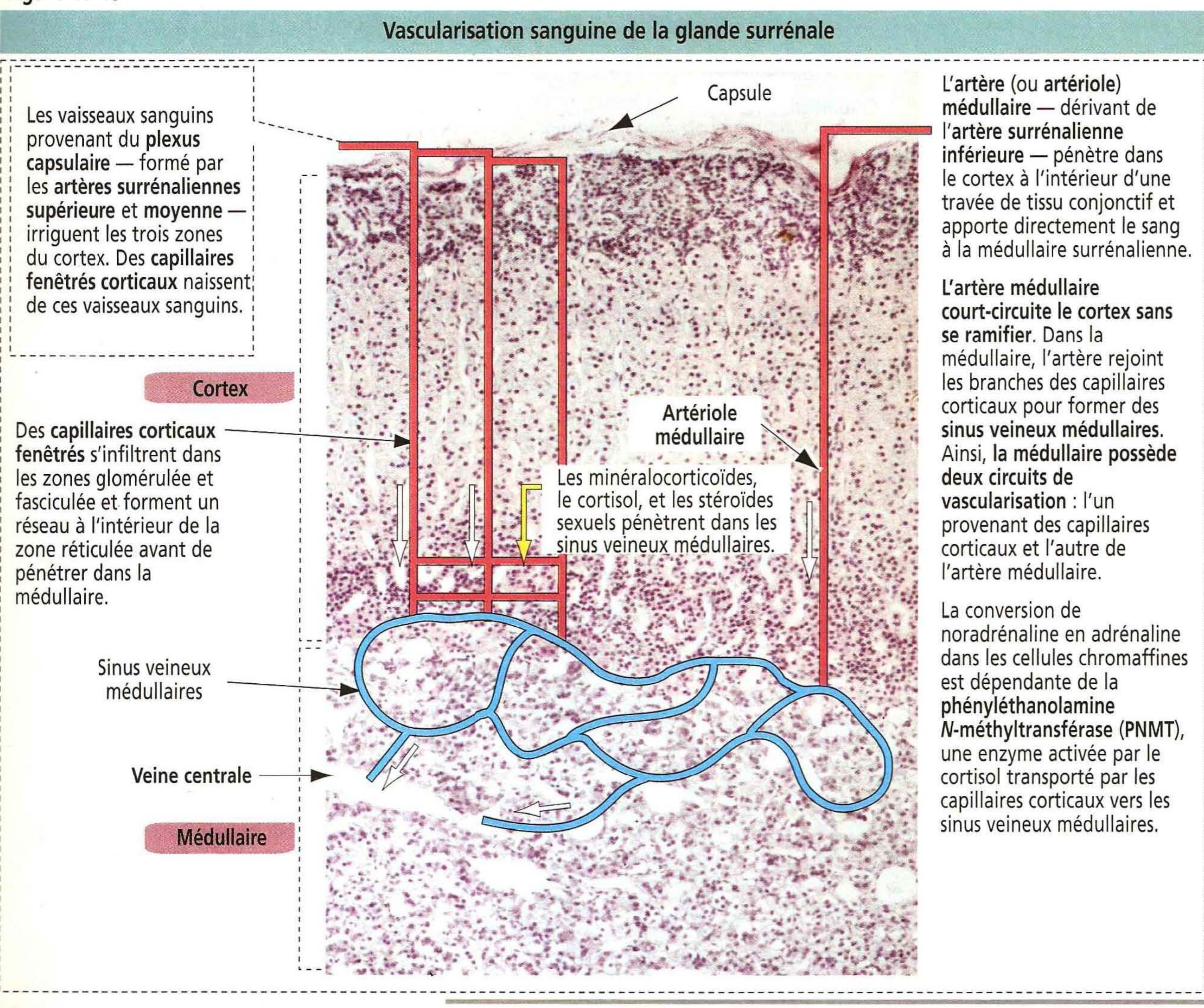
Une fois synthétisée, la noradrénaline quitte le granule **pour gagner le cytoplasme** où elle est convertie en adrénaline au cours d'une réaction conduite par la **phényléthanolamine *N*-méthyltransférase** (PNMT). La synthèse de PNMT est induite par les **glucocorticoïdes** transportés du cortex vers la médullaire par le système capillaire corticosurrénalien. Lorsque la phase de conversion en adrénaline est achevée, cette dernière **regagne le granule** pour y être stockée.

Figure 19-14



La dégradation des catécholamines en présence des enzymes **monoamine-oxydase** (MAO) et **catéchol** ***O*****-méthyltransférase** (COMT) produit principalement de l'**acide**

Figure 19-15



vanylmandélique (VMA) et de la **métanéphrine** qui sont éliminés par voie urinaire. On utilise le dosage du VMA et de la métanéphrine urinaires pour déterminer le niveau de production de catécholamines d'un patient.

L'activité des catécholamines est médiée par des récepteurs α et β-adrénergiques

Les catécholamines se fixent sur des **récepteurs adrénergiques α** et **β** présents sur des cellules-cibles. Ce sont des récepteurs α_1-, α_2-, β_1- et β_2-adrénergiques. **L'adrénaline possède une plus grande affinité de liaison pour les récepteurs β_2** que la noradrénaline. Les deux hormones ont la même affinité de liaison pour les récepteurs α_1, α_2 et β_1.

La stimulation des récepteurs α des vaisseaux sanguins provoque une **vasoconstriction**. Au niveau des vaisseaux sanguins du **muscle squelettique**, l'activation des récepteurs β entraîne une **vasodilatation**. L'adrénaline agissant sur les récepteurs α provoque une **vasoconstriction**, mais détermine une **vasodilatation** lorsqu'elle agit sur les récepteurs β du muscle squelettique. Les récepteurs adrénergiques du muscle cardiaque sont des récepteurs β_1 par l'intermédiaire desquels l'adrénaline et la noradrénaline exercent des effets comparables.

Vascularisation sanguine de la glande surrénale

Comme tous les organes endocriniens, les glandes surrénales sont richement vascularisées. Le sang artériel provient de trois sources différentes (Figure 19-15) : (1) l'**artère phrénique inférieure** qui donne naissance à l'**artère surrénalienne supérieure** ; (2)

l'**aorte** d'où sont issues les branches de l'**artère surrénalienne moyenne** ; et (3) l'**artère rénale** qui donne naissance à l'**artère surrénalienne inférieure**.

Ces trois artères surrénaliennes pénètrent dans la capsule de la surrénale et forment un **plexus artériel**. Trois séries de ramifications naissent de ce dernier. (1) Une série irrigue la **capsule**. (2) La seconde pénètre dans le cortex en formant des **capillaires fenêtrés rectilignes** (également appelés **sinusoïdes**) qui s'infiltrent dans les zones glomérulée et fasciculée et forment un réseau capillaire dans la zone réticulée avant d'entrer dans la médullaire. (3) La troisième série donne naissance à des **artérioles médullaires** cheminant le long de travées de tissu conjonctif du cortex, **sans se ramifier**, et **n'irriguant que la médullaire**.

Cette distribution vasculaire sanguine permet (1) une **double vascularisation sanguine de la médullaire** ; (2) le **transport**, **vers la médullaire**, **du cortisol** nécessaire à la synthèse de la PNMT pour la conversion de noradrénaline en adrénaline ; et (3) l'**apport de sang frais à la médullosurrénale**, indispensable à une réponse rapide à un stress.

On ne trouve ni veines, ni vaisseaux lymphatiques dans le cortex surrénalien. Le cortex et la médullaire sont drainés par la veine centrale située dans la médullosurrénale.

Application clinique : activité sécrétoire anormale du cortex surrénalien

Zone glomérulée : une tumeur située dans la zone glomérulée peut provoquer une hypersécrétion d'aldostérone. Cette situation rare est appelée **hyperaldostéronisme primaire** ou **syndrome de Conn**. L'augmentation de la sécrétion de rénine est à l'origine d'une cause plus fréquente d'hyperaldostéronisme (**hyperaldostéronisme secondaire**).

Zone fasciculée : une augmentation de la production d'aldostérone, de cortisol et d'androgènes surrénaliens — secondaire à la production d'ACTH — s'observe dans la *maladie* **de Cushing**. La maladie de Cushing est due à une **tumeur de l'hypophyse antérieure produisant de l'ACTH**. Une tumeur fonctionnelle du cortex surrénalien peut également entraîner une surproduction de cortisol, comme d'aldostérone ou d'androgènes surrénaliens. Cette situation clinique est appelée *syndrome* **de Cushing** (par opposition à la maladie du même nom). Les symptômes du syndrome de Cushing reflètent les effets multiples des glucocorticoïdes, en particulier sur le métabolisme des hydrates de carbone. Les effets du cortisol s'opposent à ceux de l'insuline.

Zone réticulée : Par rapport aux gonades, la zone réticulée sécrète des taux insignifiants d'androgènes. L'hypersécrétion androgénique devient significative lorsqu'il existe un dérèglement surrénalien résultant d'anomalies de l'appareil reproducteur.

Une **destruction aiguë** de la glande surrénale par une septicémie à méningocoque chez l'enfant définit le **syndrome de Waterhouse-Friderichsen**. Une **destruction chronique** du cortex surrénalien par un processus auto-immun ou une tuberculose entraîne la classique **maladie d'Addison**. Dans la maladie d'Addison, la sécrétion d'ACTH augmente à cause d'un déficit en cortisol. L'ACTH peut entraîner une hyperpigmentation de la peau, en particulier au niveau des plis cutanés et des gencives. L'absence de minéralocorticoïdes se traduit par une hypotension et un collapsus. Une absence de cortisol diminue les réponses vasopressives aux catécholamines et aboutit à une éventuelle chute des résistances périphériques, expliquant l'hypotension. Un déficit en cortisol provoque une faiblesse musculaire (asthénie).

Application clinique : hyperactivité sécrétoire de la médullosurrénale

Les tumeurs de la médullosurrénale (**phéochromocytomes**) provoquent une **hypertension** permanente ou transitoire. Lorsque les phéochromocytomes sont associés à d'autres tumeurs endocrines, ils font partie du **syndrome néoplasique endocrinien multiple** (MEN). La présence d'un taux élevé de VMA dans l'urine est d'une grande importance diagnostique.

Développement de la glande surrénale

Au cours de la cinquième semaine du développement fœtal, les cellules dérivant du mésothélium en prolifération colonisent le mésenchyme rétropéritonéal à l'extrémité

crâniale du mésonéphros et donnent naissance au **cortex surrénalien primitif**. Une seconde prolifération de cellules mésothéliales entoure le cortex primitif et forme le cortex de la future glande adulte.

À la septième semaine du développement, la masse cellulaire mésothéliale est colonisée dans sa région médiane par des **chromaffinoblastes dérivés de la crête neurale**, qui se différencient dans les deux classes de **cellules chromaffines** de la **médullosurrénale. La médullosurrénale est l'équivalent d'un ganglion sympathique diffus sans prolongements post-ganglionnaires.**

Les cellules mésenchymateuses entourant le cortex fœtal se différencient en fibroblastes et constituent la capsule de la surrénale. C'est à ce moment que se développent les vaisseaux sanguins et les nerfs de la glande.

À la fin de la vie fœtale, les glandes surrénales sont relativement plus volumineuses que chez l'adulte. À la naissance, les zones glomérulée et fasciculée sont développées sous le contrôle de l'ACTH sécrétée par l'hypophyse fœtale. **Le cortex fœtal régresse, disparaît au cours de la première année de vie et est remplacé par le cortex définitif.**

On peut trouver du tissu surrénalien cortical ou médullaire ectopique dans le rétropéritoine, sous les reins, le long de l'aorte et dans le pelvis. Des agrégats de cellules chromaffines ectopiques, appelés **paraganglions**, peuvent être le site de développement d'une tumeur (**phéochromocytome**).

Application clinique : hyperplasie surrénalienne congénitale

L'**hyperplasie surrénalienne congénitale** est une maladie héréditaire familiale dans laquelle une mutation du gène codant pour la **protéine régulatrice de la stéroïdogenèse, ou StAR**, provoque un déficit de la stéroïdogenèse corticosurrénalienne et gonadique. La StAR régule la synthèse des stéroïdes en transportant le cholestérol à travers la membrane mitochondriale externe. **Un déficit de stéroïdogenèse augmente la sécrétion d'ACTH aboutissant à une hyperplasie des surrénales.**

Une hyperplasie surrénalienne s'observe chez les sujets présentant un déficit enzymatique en **21-hydroxylase** qui ne peuvent produire de cortisol ni de minéralocorticoïdes. Ces sujets sont hypotendus en raison d'une difficulté à retenir le sodium et à maintenir leur volume extracellulaire. Un déficit en **11-hydroxylase** se traduit par la synthèse et l'accumulation de désoxycorticostérone (DOC), un minéralocorticoïde. Les patients atteints de ce déficit retiennent le sodium et l'eau et deviennent hypertendus.

Voir les Figures 19-12 et 19-13 pour le rôle de la 21-hydroxylase et de la 11-hydroxylase dans la synthèse du cortisol et des minéralocorticoïdes.

Fonctions du cortex surrénalien fœtal

Au cours du stade précoce de la gestation, le cortex surrénalien synthétise de la **déhydroépiandrostérone**, un précurseur de la synthèse d'œstrogènes par le placenta. Une absence de 3β-hydroxystéroïde-déshydrogénase empêche la synthèse de progestérone, de glucocorticoïdes et d'androstènedione. L'interaction entre le cortex surrénalien et le placenta constitue l'**unité fœto-placentaire** (voir Chapitre 23, Fécondation, formation du placenta et lactation).

Les glucocorticoïdes, d'origine maternelle ou synthétisés par le fœtus à partir de la progestérone placentaire, sont essentiels à trois étapes fondamentales du développement : (1) **la production de surfactant par les cellules alvéolaires de type II après le huitième mois de vie fœtale** ; (2) **le développement de l'axe fonctionnel hypothalamo-hypophysaire** ; et (3) **l'induction de l'involution thymique.**

Pancréas endocrine
Développement du pancréas

À la quatrième semaine, deux évaginations du revêtement endodermique du duodénum se développent pour former deux pancréas, l'un dorsal et l'autre ventral, chacun muni d'un canal propre. Le pancréas ventral est à l'origine de la tête du pancréas et est associé au canal cholédoque. Le pancréas dorsal forme une partie de la tête, le corps et la queue du pancréas. À la douzième semaine, les acini pancréatiques se constituent à partir des

canaux. Le pancréas endocrine se développe en même temps que le pancréas exocrine. Les cellules endocrines sont d'abord observées le long de la base des acini exocrines en différenciation, entre la 12e et la 16e semaine.

Histologie des îlots de Langerhans

Le pancréas comprend deux composants fonctionnels (Figures 19-16 et 19-17) :

1. Le **pancréas exocrine**, constitué d'acini impliqués dans la synthèse et la sécrétion de plusieurs enzymes digestives transportées dans le duodénum par un système canalaire.
2. Le **pancréas endocrine** (2 % de la masse pancréatique), formé par les **îlots de Langerhans** disséminés au sein de la glande.

Chaque îlot de Langerhans est formé de deux composants :

1. Des **cordons** de **cellules endocrines anastomosés** — cellules alpha, bêta, delta et F — dont chacune sécrète un seul type d'hormone.
2. Un **composant vasculaire**, le **système porte insulo-acinaire** (voir Figure 19-15), constitué d'une artériole afférente donnant naissance à un réseau capillaire bordé de cellules endothéliales fenêtrées. Les veinules quittant les îlots de Langerhans apportent le sang aux acini pancréatiques adjacents. Ce système porte permet aux hormones insulaires d'agir localement sur le pancréas exocrine.

Un système vasculaire indépendant, le **système vasculaire acinaire**, apporte le sang directement aux acini pancréatiques exocrines.

Les **cellules alpha** (20 %) produisent du **glucagon**, les **cellules bêta** (70 %) synthétisent l'**insuline**, les **cellules delta** (environ 10 %) sécrètent de la **gastrine** et de la **somatostatine** et les **cellules F** (environ 2 %) produisent du **polypeptide pancréatique**.

Figure 19-16

Vascularisation sanguine et distribution cellulaire des îlots de Langerhans

Double vascularisation sanguine : systèmes vasculaires acinaire et insulo-acinaire

1 Chaque îlot de Langerhans est irrigué par des artérioles afférentes, formant un réseau de capillaires bordés de cellules endothéliales fenêtrées. Ce réseau est appelé **système porte insulo-acinaire.**

Les capillaires quittant l'îlot apportent le sang aux acini pancréatiques qui l'entourent. Ce système vasculaire permet l'action locale des hormones produites dans l'îlot sur le pancréas exocrine.

2 Un système artériel indépendant, le **système vasculaire acinaire**, irrigue directement les acini pancréatiques.

1 Système porte insulo-acinaire
Îlot de Langerhans
Acini pancréatiques
2 Système vasculaire acinaire

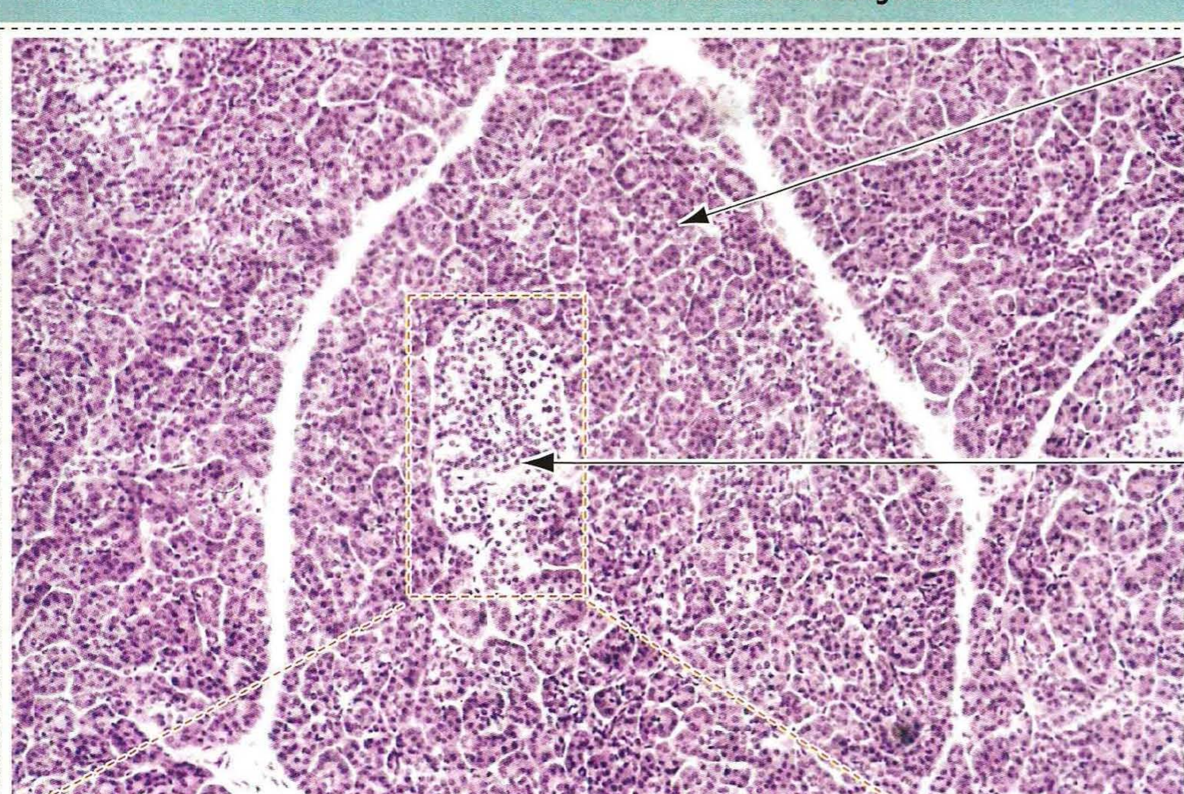
Distribution topographique des cellules endocrines des îlots de Langerhans

Centre
Les cellules bêta prédominent au centre de l'îlot.

Manteau
Les autres cellules — alpha, delta et F — sont présentes en périphérie.

Figure 19-17

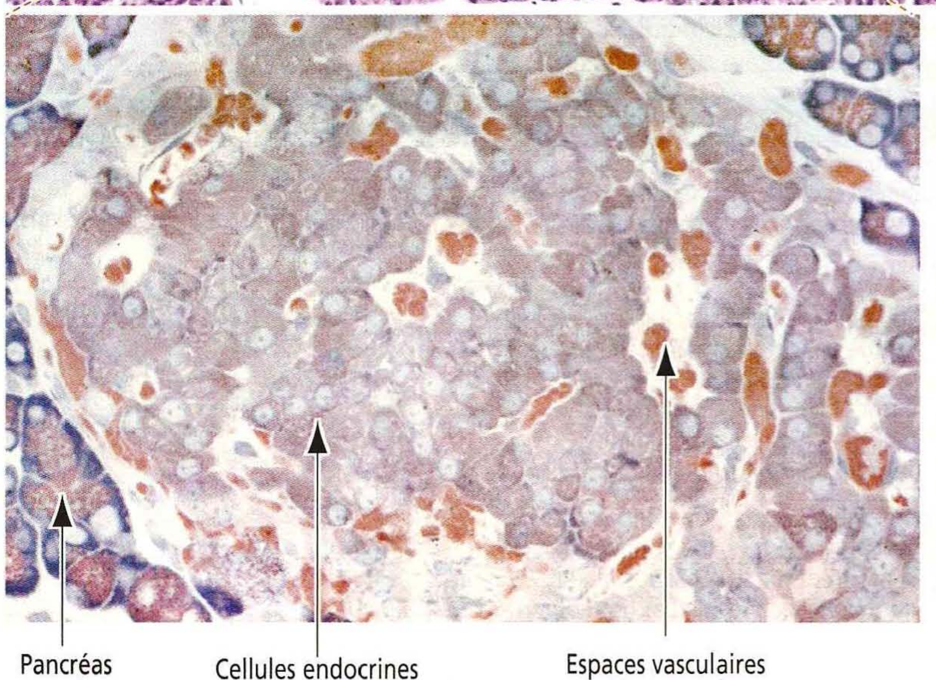
Structure d'un îlot de Langerhans



Pancréas exocrine
Formé par des acini sécrétant des protéines avec des granules de zymogène en position apicale

Îlot de Langerhans

Chaque îlot est constitué de 2000 à 3000 cellules entourées d'un réseau de capillaires fenêtrés et soutenues par des fibres de réticuline. Près d'un million d'îlots de Langerhans sont disséminés à travers le pancréas.



Quatre types cellulaires principaux sont retrouvés dans chaque îlot :

Les **cellules alpha** sécrètent du **glucagon** et sont localisées à la périphérie de l'îlot.

Les **cellules bêta**, prédominantes, sécrètent l'**insuline** et sont situées au cœur de l'îlot.

Les **cellules delta** produisent de la **gastrine** et de la **somatostatine**.

Les **cellules F** sécrètent le **polypeptide pancréatique**.

L'immunocytochimie et la microscopie électronique — permettant d'identifier les granules sécrétoires en fonction de leur diamètre, de leur densité et de leur structure interne — sont des techniques reconnues d'identification des différents types cellulaires.

Pancréas exocrine

Cellules endocrines formant des cordons

Espaces vasculaires (sinusoïdes)

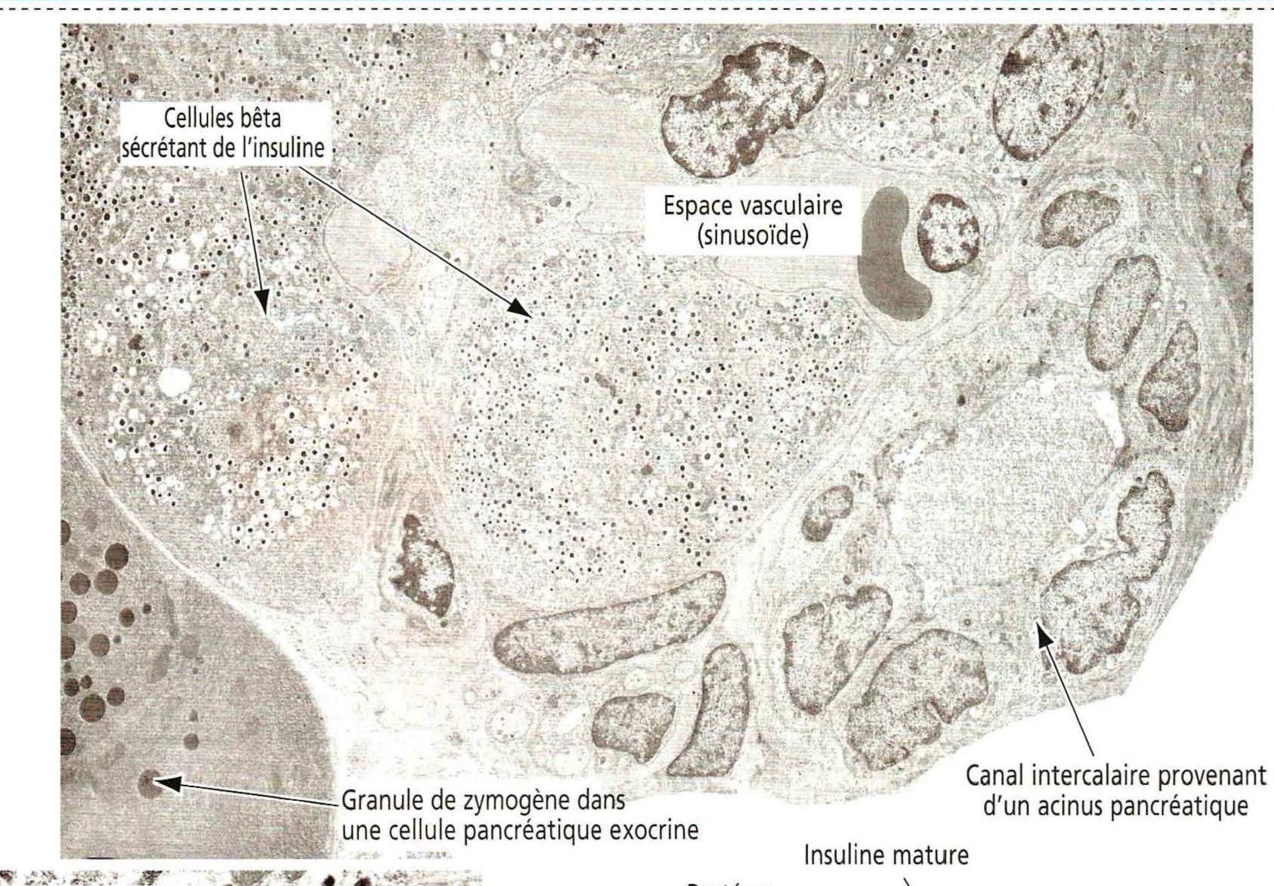
Le **glucagon**, un peptide de 29 acides aminés, est stocké dans des granules libérés par exocytose lorsque la **glycémie diminue**. Le glucagon élève le taux sanguin de glucose en augmentant la **glycogénolyse hépatique**. Le glucagon se fixe sur un récepteur de membrane spécifique, ce qui provoque une synthèse d'AMPc.

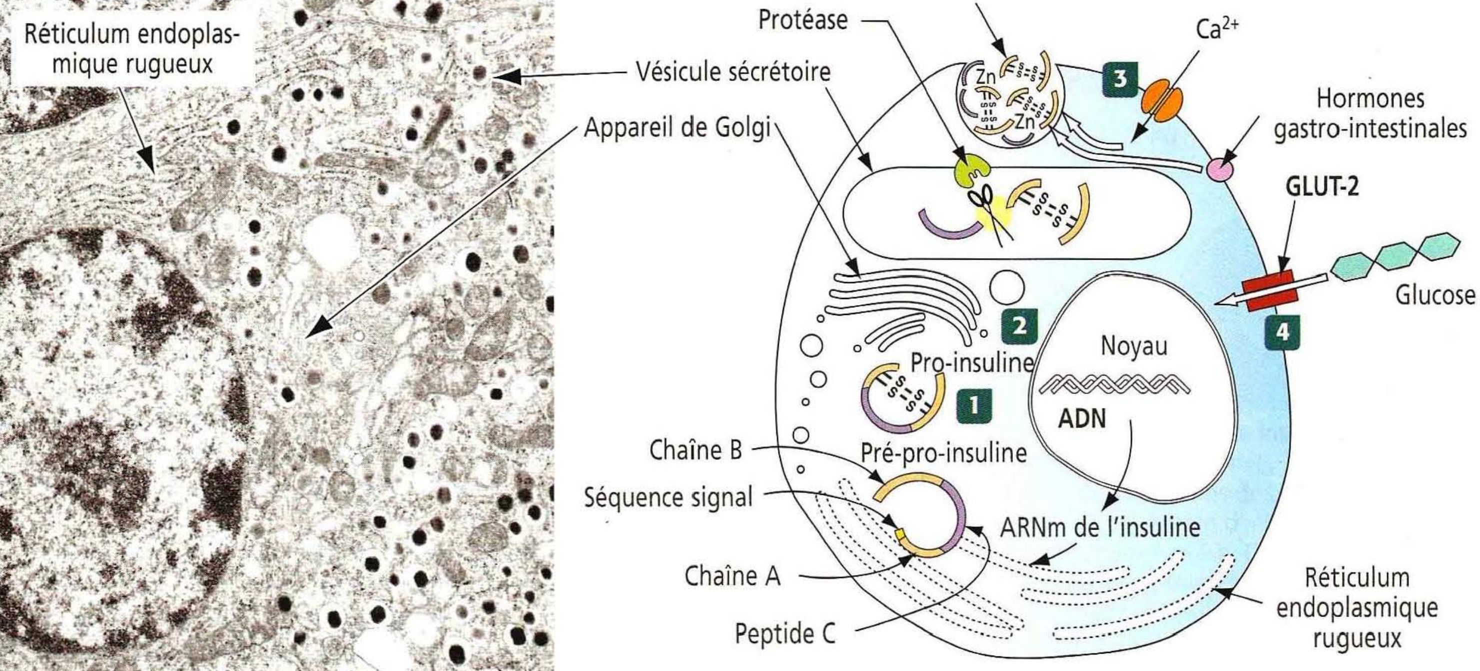
Les **cellules bêta** produisent l'insuline, un polypeptide de 6 kDa constitué de deux chaînes (Figure 19-18) : (1) une **chaîne A** de 21 acides aminés et (2) une **chaîne B** de 30 acides aminés. Les chaînes A et B sont reliées par des ponts disulfure.

L'insuline dérive d'un précurseur à grande chaîne, la **pré-pro-insuline**, codé par un gène situé sur le bras court du chromosome 11. La pré-pro-insuline est synthétisée dans le réticulum endoplasmique rugueux et transformée dans l'appareil de Golgi.

Figure 19-18

Synthèse et sécrétion d'insuline par les cellules bêta d'un îlot de Langerhans





1 La **pré-pro-insuline** est synthétisée dans le réticulum endoplasmique rugueux et la séquence signal est éliminée. La pro-insuline produite est transférée dans l'appareil de Golgi. La **pro-insuline** est constituée d'un peptide de connexion (C) fixé aux chaînes A et B reliées par des ponts disulfure.

2 La **pro-insuline** est enfermée dans une vésicule sécrétoire contenant une **protéase** spécifique. À l'intérieur de la vésicule sécrétoire, la **protéase** détache le peptide C des chaînes A et B qui restent liées
En présence de zinc, les molécules d'insuline mature forment un cristalloïde dense entouré de peptides C.

3 La fusion de la vésicule sécrétoire avec la membrane plasmique, énergie- et Ca^{2+}-dépendante, entraîne la libération d'insuline dans la circulation sanguine. Des hormones gastro-intestinales régulent également la sécrétion d'insuline.

4 Le glucose pénètre dans la cellule bêta grâce à une **protéine de transport indépendante de l'insuline de type 2** (**GLUT-2**) et déclenche la libération immédiate d'insuline. Le glucose active également l'expression du gène de l'insuline.
Le glucose déclenche à la fois la sécrétion de l'insuline et sa synthèse.

Figure 19-19

Adipocyte, stockage lipidique et insuline

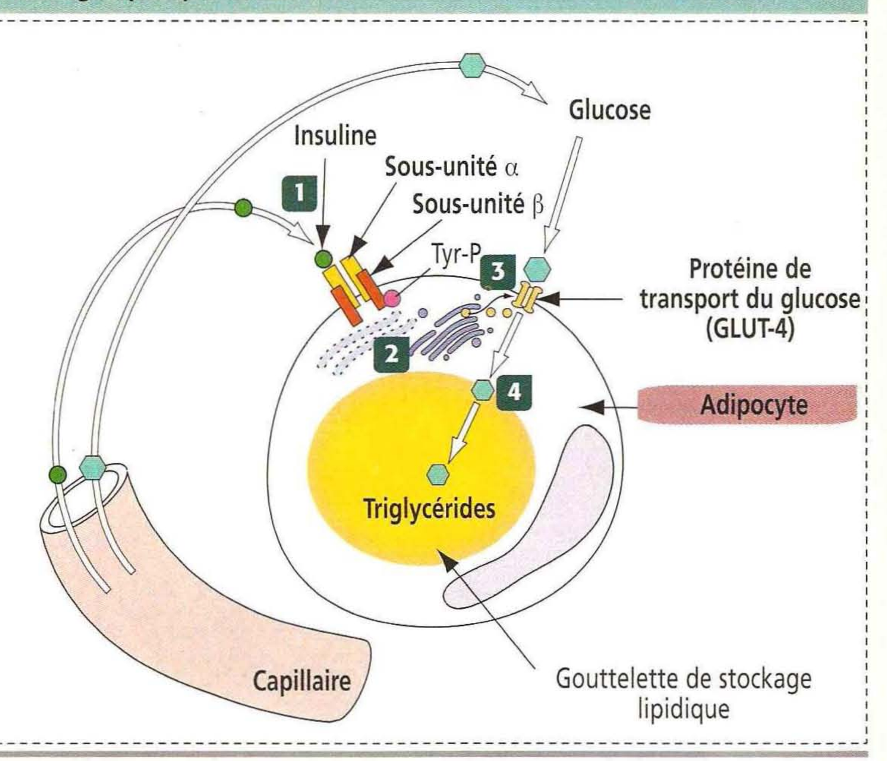
Mécanisme d'action de l'insuline dans l'adipocyte

1 L'insuline se fixe sur la sous-unité α du récepteur de l'insuline et active l'auto-phosphorylation (**Tyr-P**) de la sous-unité β adjacente (une tyrosine-kinase).

2 Un récepteur de l'insuline activé stimule la synthèse d'ADN, la synthèse protéique et la translocation de la **protéine de transport du glucose dépendante de l'insuline de type 4** (**GLUT-4**) à partir de l'appareil de Golgi vers la membrane plasmique.

3 La translocation de la GLUT-4 facilite le captage cellulaire de glucose.

4 Ce mécanisme démontre que l'absence d'insuline diminue l'**utilisation du glucose** par les cellules-cibles chez le diabétique.



Le volumineux précurseur donne naissance à la **pro-insuline** (9 kDa ; 86 acides aminés) dans laquelle le **peptide C** unit les chaînes A et B. L'élimination du peptide C par des protéases spécifiques provoque (1) la séparation des chaînes A et B et (2) l'organisation d'un cristalloïde constitué d'un hexamère et d'atomes de zinc. Du peptide C entoure ce corps cristallin.

Une augmentation de la glycémie stimule à la fois la libération d'insuline et de peptide C stockés dans les granules sécrétoires. Le glucose est capté par les cellules bêta grâce à une **protéine de transport indépendante de l'insuline de type 2** (*insulin-independant glucose transporter protein-2*, **GLUT-2**) et l'insuline stockée est libérée selon un mécanisme Ca^{2+}-dépendant. Si le taux de glucose reste élevé, une nouvelle synthèse d'insuline se produit. La GLUT-2 est également présente dans les hépatocytes.

L'insuline est nécessaire **pour augmenter le transport du glucose dans les cellules** (en particulier les hépatocytes, les cellules musculaires squelettiques et cardiaques, les fibroblastes et les adipocytes). Ceci s'applique dans (1) **le transport transmembranaire du glucose et des acides aminés**, (2) **la formation de glycogène dans les hépatocytes et les cellules musculaires squelettiques et cardiaques** et (3) **la transformation du glucose en triglycérides dans les adipocytes** (Figure 19-19).

L'insuline exerce ses effets en se fixant tout d'abord sur la sous-unité α de son récepteur. Le récepteur de l'insuline est constitué de deux sous-unités, α et β. Le domaine intracellulaire de la **sous-unité β** possède une **activité de tyrosine-kinase** lui permettant de s'auto-phosphoryler et de déclencher de nombreuses réponses intracellulaires. L'une de ces réponses est la translocation de la **protéine de transport du glucose de type 4** (GLUT-4), de l'appareil de Golgi vers la membrane plasmique, pour faciliter la captation du glucose. La **GLUT-4, dépendante de l'insuline,** est présente dans les adipocytes et le muscle squelettique et cardiaque.

On remarquera qu'il existe une différence fonctionnelle entre la GLUT-2 et la GLUT-4 : (1) **la GLUT-2 est insulino-indépendante et permet le transport du glucose vers les cellules insulaires bêta et les hépatocytes** ; (2) **la GLUT-4 est insulino-dépendante et permet de capter le glucose à partir du sang.**

Les **cellules alpha** produisent du **glucagon**, un peptide de 29 acides aminés (3,5 kDa) dérivé d'un gros précurseur, le **pré-proglucagon**, codé par un gène situé sur le chromosome 2. En dehors du pancréas, on trouve du glucagon dans le tube digestif (entéro-glucagon) et dans le cerveau. Environ 30 à 40 % du glucagon circulant dans le sang provient du pancréas, le reste provenant du tube digestif.

Le glucagon circulant, d'origine pancréatique et gastro-intestinale, est transporté dans le foie et environ 80 % en sont dégradés avant d'atteindre la circulation systémique. Le foie est la première cible du glucagon. Ce dernier induit une hyperglycémie par son activité glycogénolytique dans les hépatocytes.

On ne trouve ni peptide C, ni zinc dans les granules contenant du glucagon.

Les actions du glucagon s'opposent à celles de l'insuline. La sécrétion de glucagon est déclenchée par (1) une chute de la concentration de glucose dans le sang, (2) une augmentation d'arginine et d'alanine dans le sérum et (3) une stimulation du système nerveux sympathique.

Les **cellules delta** produisent de la **gastrine** (voir la partie consacrée aux cellules entéro-endocrines dans le Chapitre 15, Partie supérieure du tube digestif) et de la **somatostatine**. La **somatostatine** est un peptide de 14 acides aminés identique à la somatostatine synthétisée dans l'hypothalamus. La somatostatine **inhibe la libération d'insuline et de glucagon** selon un mécanisme paracrine.

La somatostatine **inhibe** également la sécrétion d'HCl par les cellules pariétales fundiques gastriques, la libération de gastrine par les cellules entéro-endocrines, la sécrétion de bicarbonates et d'enzymes pancréatiques et la contraction de la vésicule biliaire. La somatostatine est également produite dans l'hypothalamus et inhibe la libération d'hormone de croissance par l'hypophyse antérieure.

Le **polypeptide pancréatique** est un peptide de 36 acides aminés **inhibant la sécrétion de somatostatine.** Le polypeptide pancréatique inhibe également la libération d'enzymes pancréatiques et bloque la sécrétion de bile en inhibant la contraction de la vésicule biliaire. Son rôle est de maintenir le stock d'enzymes digestives et de bile entre les repas. La cholécystokinine stimule la libération de polypeptide pancréatique.

Figure 19-20

Diabète sucré : formes cliniques

Type 1 (diabète insulino-dépendant, DID)

Auto-immunité
Infection virale
Toxines chimiques
Cellule bêta

Absence d'insuline du fait d'une destruction des cellules bêta

Les sujets atteints d'un diabète de type 1 ont besoin d'insuline exogène pour rester en vie car leur pancréas ne produit pas d'insuline.

Les cellules bêta sont altérées par l'action de cytokines et d'auto-anticorps produits par les cellules inflammatoires.

Il existe un risque certain d'acidocétose chez ces patients.

Bien que 90 % des cas de diabète de type 1 s'observent dans l'enfance (diabète juvénile), cette maladie peut apparaître à n'importe quel âge.

Type 2 (diabète non-insulino dépendant, DNID)

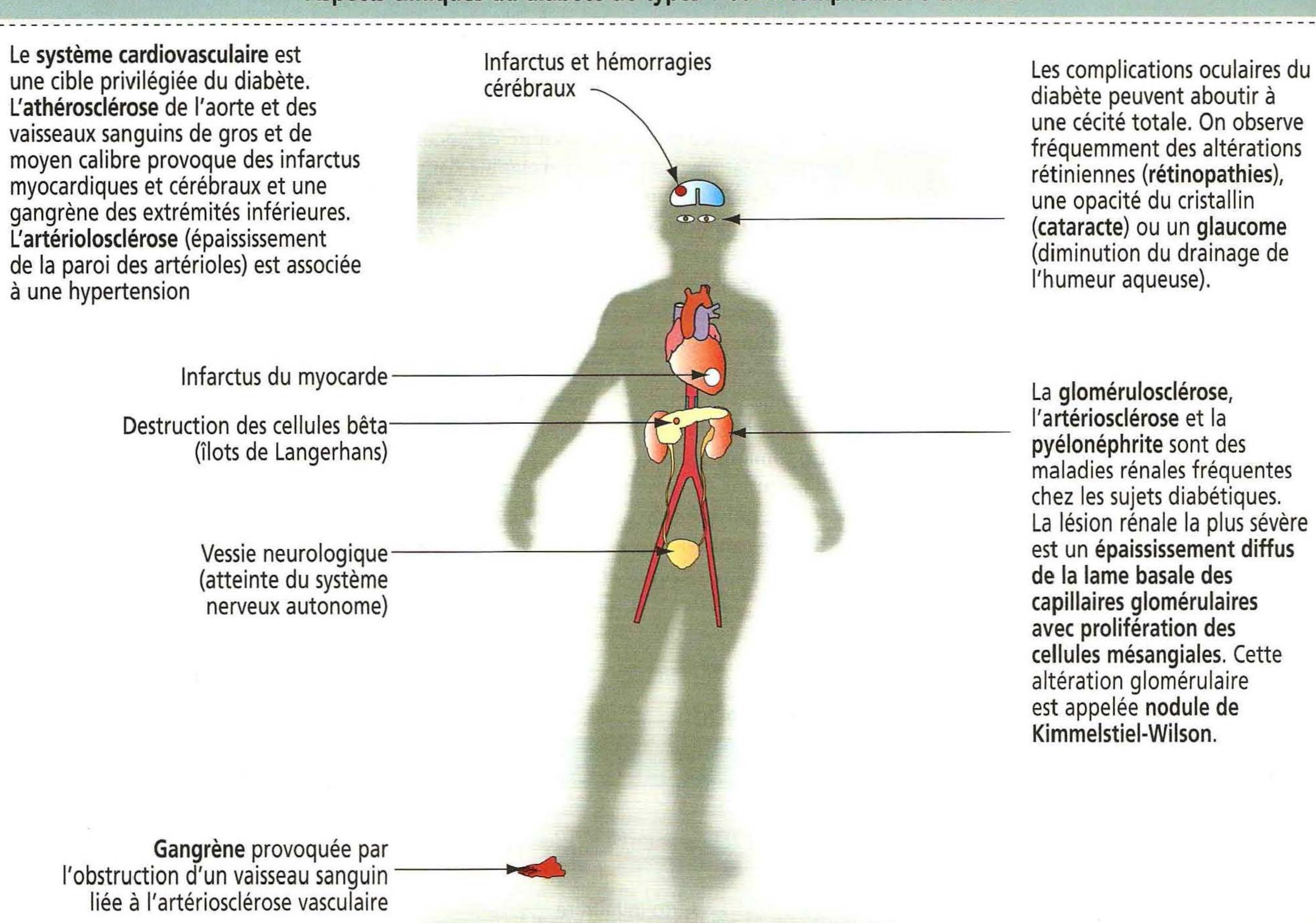
Prédisposition génétique
Cellule bêta

Sécrétion d'insuline insuffisante par rapport à la glycémie.
Les sujets atteints de diabète de type 2 n'ont pas besoin d'insuline exogène pour rester en vie. Chez ces patients, on observe souvent une diminution de la réponse tissulaire à l'insuline.

Diminution du nombre de récepteurs de l'insuline
Signalisation post-récepteur déficiente
Récepteur de l'insuline
GLUT-4
Adipocyte

Insulino-résistance des tissus-cibles périphériques

Figure 19-21



Les différents types cellulaires des îlots de Langerhans peuvent être identifiés par (1) **immunocytochimie**, utilisant des anticorps spécifiques de chaque produit cellulaire ; (2) **microscopie électronique** pour distinguer la taille et la structure des granules sécrétoires ; et (3) étude de la **distribution des cellules dans l'îlot**. Les cellules bêta se localisent au centre (cœur) et sont entourées des autres types cellulaires (manteau).

Application clinique : insuline et diabète sucré

Lorsque la glycémie s'élève chez un sujet normal, la libération immédiate d'insuline assure un retour à la normale dans l'heure qui suit. Chez un sujet diabétique, l'augmentation du taux de glucose dans le sang (**hyperglycémie**) persiste pendant une période prolongée.

L'hyperglycémie peut résulter (Figure 19-20) :

1. D'une **absence d'insuline**, provoquée par une destruction d'origine auto-immune, toxique ou virale des cellules bêta (**diabète de type 1** ou **insulino-dépendant**, **DID**). L'insulinite, avec infiltration des îlots de Langerhans par des lymphocytes, est caractéristique des premiers stades de DID. Ce diabète, encore appelé **diabète juvénile**, survient dans 90 % des cas avant l'âge de 25 ans (moyenne entre 10 et 14 ans). Il peut toutefois survenir à n'importe quel âge.

2. D'une **insuffisance de sécrétion d'insuline** par rapport au taux de glucose dans le sang et d'une **insulino-résistance des tissus-cibles périphériques** (**diabète de type 2** ou **non-insulino-dépendant, DNID**). L'absence de réponse à l'insuline des cellules-cibles

peut être liée à une diminution du nombre de récepteurs de l'insuline disponibles dans ces cellules et à la défaillance de la signalisation en aval du récepteur (par exemple, au niveau de la translocation de la GLUT-4, de l'appareil de Golgi vers la membrane plasmique, pour faciliter la captation du glucose). Ce dernier type de déficit est le plus fréquent (80 %) et s'observe chez l'adulte.

Les symptômes et les conséquences du diabète de types 1 et 2 sont généralement les mêmes. Une **hyperglycémie**, une **polyurie** (augmentation de la fréquence des mictions et du volume urinaire) et une **polydipsie** (sensation de soif et augmentation de l'ingestion de liquide) en sont les trois symptômes caractéristiques. Les formes cliniques de diabète sucré sont résumées dans la Figure 19-20. Ses complications tardives sont énumérées dans la Figure 19-21.

Objectifs pédagogiques

La partie VI, **Appareil reproducteur**, incluant les appareils génitaux masculin et féminin, comprend quatre chapitres : le Chapitre 20, **Spermatogenèse** ; le Chapitre 21, **Transport et maturation des spermatozoïdes** ; le Chapitre 22, **Développement du follicule ovarien et cycle menstruel** ; et le Chapitre 23, **Fécondation, formation du placenta et lactation.** Ces chapitres sont ciblés sur la production des gamètes (spermatozoïdes et ovocytes), la libération d'un ovocyte au moment de l'ovulation et les étapes conduisant à la fécondation, la formation du placenta et la lactation représentant l'aboutissement d'une fécondation réussie.

Dans le Chapitre 20, **Spermatogenèse** :

1. Vous étudierez l'organisation histologique du **testicule.**
2. Vous apprendrez à reconnaître les différences structurales et fonctionnelles existant entre les **cellules spermatogènes** résultant de trois évènements consécutifs : mitose, méiose et différenciation cellulaire à l'intérieur de l'épithélium séminifère.
3. Vous découvrirez comment des **associations cellulaires** précises s'établissent dans l'épithélium séminifère, et la différence entre cycle et vague spermatogènes.
4. Vous étudierez la **régulation hormonale** de la fonction testiculaire.

Dans le Chapitre 21, **Transport et maturation des spermatozoïdes** :

1. Vous étudierez les caractères histologiques du système canalaire efférent et les processus de **maturation** et de **stockage des spermatozoïdes** dans le canal épididymaire.
2. Vous découvrirez que la **prostate** comprend deux régions distinctes pouvant être à l'origine, pour l'une, d'une hyperplasie prostatique bénigne (HPB ou adénome), et pour l'autre d'un cancer.
3. Vous apprendrez comment les **vésicules séminales** contribuent à la nutrition du sperme et comment se déroule l'éjaculation.

Dans le Chapitre 22, **Développement du follicule ovarien et cycle menstruel** :

1. Vous apprendrez comment un follicule ovarien primordial atteint l'état mature au cours du processus de **folliculogenèse** ou développement folliculaire.
2. Vous découvrirez comment, après l'ovulation, les restes du follicule interagissent avec la thèque interne pour former le **corps jaune.**
3. Vous pourrez associer la folliculogenèse aux phases du **cycle menstruel.**

Dans le Chapitre 23, **Fécondation, formation du placenta et lactation** :

1. Vous étudierez en détail les aspects structuraux et moléculaires de l'interaction entre le spermatozoïde et l'ovule lors de la **fécondation.**
2. Vous découvrirez les évènements qui se succèdent au cours de la **nidation** (ou implantation) et les caractères histologiques des **villosités choriales**, unités fonctionnelles du placenta, qui en résultent.
3. Vous étudierez les composants maternels et fœtaux de la **barrière hémo-placentaire.**
4. Vous apprendrez comment la glande mammaire se développe pour se préparer à la **lactation** et quelles sont les hormones impliquées dans ce mécanisme.

20. SPERMATOGENÈSE

L'appareil reproducteur masculin est responsable (1) de la production continue, de la nutrition et du stockage temporaire des gamètes haploïdes mâles (**spermatozoïdes**) ; (2) de la synthèse et de la sécrétion des hormones sexuelles masculines (**androgènes**).

L'appareil reproducteur masculin est constitué (1) des **testicules**, qui produisent les spermatozoïdes et synthétisent et sécrètent les androgènes ; (2) de l'**épididyme**, du **canal déférent**, du **canal éjaculateur** et d'un segment de l'**urètre masculin**, qui forment le système canalaire excréteur responsable du transport des spermatozoïdes vers l'extérieur ; (3) de glandes accessoires, les **vésicules séminales**, la **glande prostatique** et les **glandes bulbo-urétrales** de Cowper, dont les sécrétions constituent la plus grande partie du sperme et nourrissent les spermatozoïdes éjaculés ; et (4) le **pénis**, organe de copulation, formé de tissu érectile.

Le testicule, l'épididyme et la partie initiale du canal déférent sont situés dans le **sac scrotal**, une poche recouverte de peau entourant une cavité bordée d'un mésothélium, la **vaginale**.

Les testicules

Les testicules sont des organes pairs situés dans le scrotum, à l'extérieur de la cavité abdominale. Cette situation leur permet de se maintenir à une température inférieure de 2 à 3°C à la température du corps. Une température de 34 à 35°C est essentielle à une **spermatogenèse normale**.

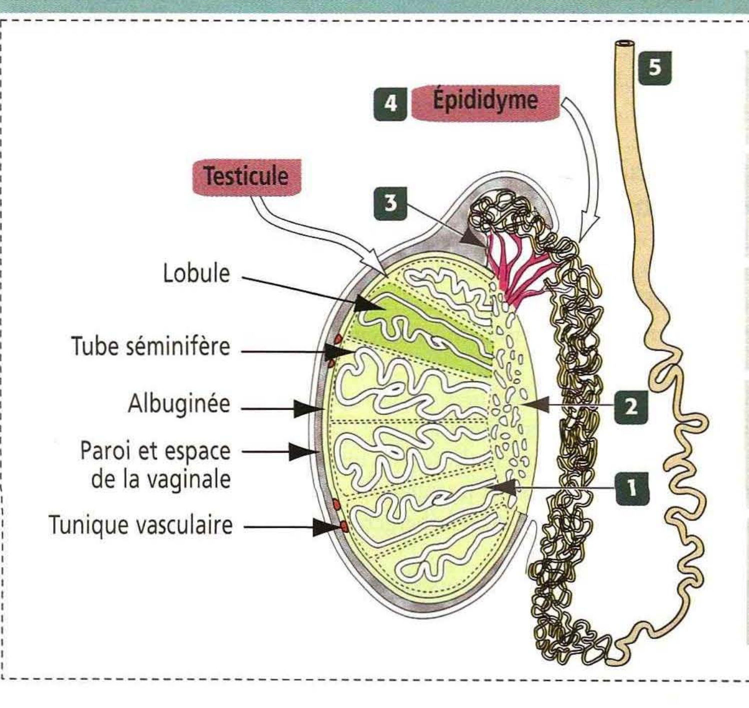
La face postérieure du testicule mature est en rapport avec l'épididyme. Le testicule et l'épididyme sont tous deux suspendus dans le sac scrotal par le **cordon spermatique** qui contient le **canal déférent**, l'**artère spermatique** et les **plexus veineux** et **lymphatique**.

Le testicule est enveloppé d'une tunique, l'**albuginée**, qui s'épaissit pour former le **médiastin du testicule** ou **corps d'Highmore** au niveau du **rete testis** (Figure 20-1). Des septa fibreux provenant du médiastin du testicule s'étendent à l'intérieur de la masse testiculaire, divisant le tissu en 250 à 300 **lobules**. Chaque lobule contient de un à quatre **tubes** ou **tubules séminifères**.

Chaque tube séminifère mesure environ 150 µm de diamètre et 80 cm de long ; c'est un tube en forme de U dont les deux extrémités s'ouvrent dans le **rete testis**. Le rete testis

Figure 20-1

Testicule, épididyme et canal déférent



1 Tube ou tubule droit – il relie le tube séminifère au rete testis.

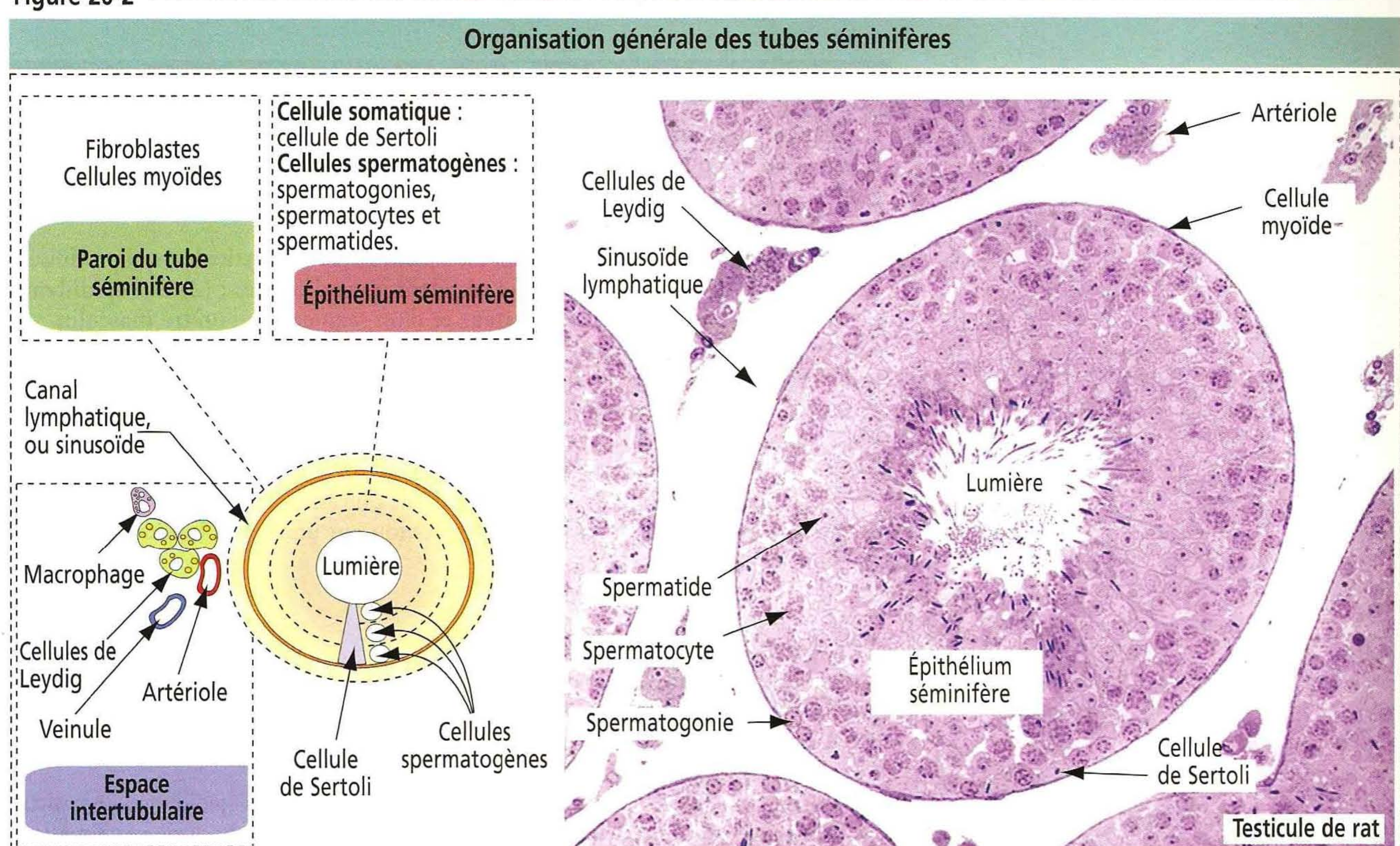
2 Rete testis – un réseau de cavités situé à l'intérieur du tissu conjonctif du mediastinum testis.

3 Canaux ou canalicules efférents. Environ douze canalicules efférents sinueux, enroulés en spirale, naissent du rete testis.

4 Épididyme. Les canalicules efférents rejoignent un unique canal épididymaire pelotonné en une structure compacte.

5 Canal déférent – un canal à paroi épaisse, en continuité avec l'épididyme. Les contractions péristaltiques du muscle lisse pariétal propulsent le sperme le long du canal.

Figure 20-2



est un réseau de canaux qui recueillent les produits de l'**épithélium séminifère** (spermatozoïdes testiculaires, protéines sécrétoires et ions).

Le tube séminifère (Figure 20-2) est constitué d'une lumière centrale bordée par un épithélium séminifère spécialisé contenant **deux populations cellulaires distinctes** : (1) les **cellules somatiques de Sertoli** et (2) les **cellules spermatogènes** ou **germinales** (spermatogonies, spermatocytes et spermatides).

L'épithélium séminifère est entouré d'une **membrane basale** et d'une paroi formée de **fibres de collagène**, de **fibroblastes** et de **cellules myoïdes contractiles.** Les cellules myoïdes sont responsables de l'**activité contractile rythmique** qui propulse les **spermatozoïdes non mobiles** vers le rete testis. C'est après leur passage à travers le tractus épididymaire que les spermatozoïdes acquièrent leur mobilité.

L'espace situé entre les tubes séminifères est occupé par des vaisseaux sanguins et des canaux lymphatiques ou sinusoïdes, des macrophages et des amas de **cellules de Leydig** produisant les androgènes (Figure 20-2). La structure histologique générale du testicule est détaillée dans la Figure 20-3.

L'épithélium séminifère
Cellules de Sertoli

Les cellules de Sertoli représentent le type cellulaire prédominant de l'épithélium séminifère jusqu'à la **puberté.** Après la puberté, elles représentent environ 10 % des cellules bordant les tubes séminifères. Chez l'homme âgé, lorsque la population de cellules spermatogènes décroît, les cellules de Sertoli redeviennent le principal composant cellulaire de l'épithélium.

Les cellules de Sertoli sont des cellules cylindriques s'étendant de la lame basale jusqu'à la lumière du tube séminifère (Figure 20-4). Elles jouent un rôle de « **ponts** » entre l'espace intertubulaire et la lumière du tube séminifère.

Les membranes plasmiques apicale et latérales des cellules de Sertoli ont un contour irrégulier car elles forment des cryptes pour héberger les cellules spermatogènes en développement.

Le **noyau** est creusé d'**indentations** et possède un **volumineux nucléole** associé à des **amas d'hétérochromatine.** Le cytoplasme contient du réticulum endoplasmique lisse et rugueux, des mitochondries, des lysosomes, des gouttelettes lipidiques, un appareil de Golgi bien développé et un riche cytosquelette (vimentine, actine, microtubules).

Figure 20-3

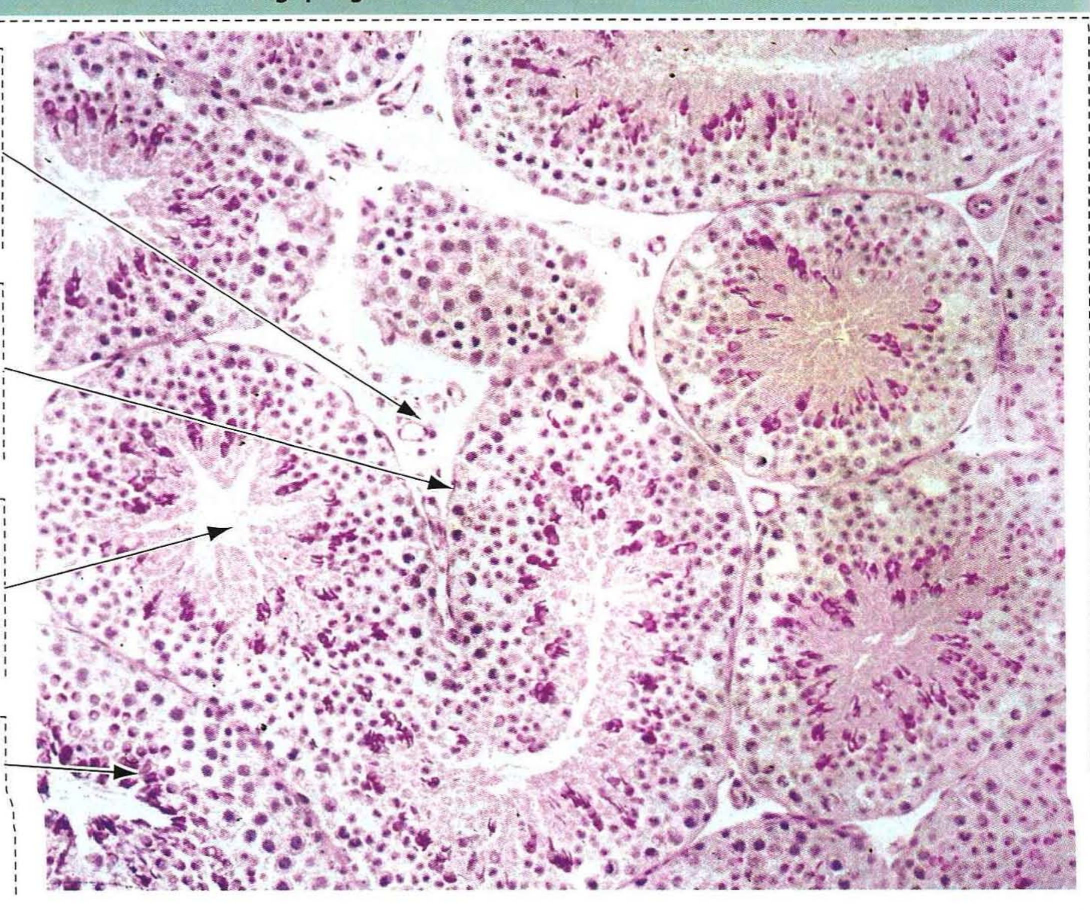
Structure histologique générale du testicule

On voit des amas de **cellules de Leydig** dans l'espace intertubulaire. Les cellules de Leydig sont en contact étroit avec les vaisseaux sanguins et les canaux lymphatiques. Le produit principal des cellules de Leydig est la testostérone.

La **paroi des tubes séminifères** est constituée de cellules myoïdes péritubulaires séparées de l'épithélium séminifère par une membrane basale.

Dans **la lumière d'un tube séminifère**, on voit l'extrémité libre des queues des spermatides en développement. On trouve également du liquide et des protéines sécrétoires provenant des cellules de Sertoli.

La **coloration au PAS** détecte les glycoprotéines dans l'acrosome des spermatides en développement, proches de la lumière du tube séminifère.



Bien que l'on puisse observer des variations dans la composition cellulaire de l'épithélium séminifère — reflétant à la fois le synchronisme et le chevauchement des progéniteurs des cellules spermatogènes au cours de leur développement — les cellules de Sertoli sont les constituants permanents de l'épithélium.
Les **cellules de Sertoli** :

1. Maintiennent une relation étroite avec les spermatogonies, les spermatocytes primaires et secondaires, et les spermatides.
2. Sont des cellules post-mitotiques dans le testicule adulte.

Au niveau de leur domaine **basolatéral**, les cellules de Sertoli établissent des **jonctions serrées** avec les cellules de Sertoli voisines.

Les jonctions serrées basolatérales : (1) subdivisent l'épithélium séminifère en un **compartiment basal** et un **compartiment adluminal** (Figure 20-5) et (2) sont les constituants déterminants de la **barrière sang-testicule** qui protège les spermatocytes et les spermatides en développement des réactions auto-immunes.

Les **fonctions** des cellules de Sertoli sont : (1) de soutenir, protéger et nourrir les cellules spermatogènes en développement ; (2) d'éliminer par **phagocytose** les parties cellulaires en excès, appelées **corps résiduels**, écartées par les spermatides à la fin de la **spermiogenèse** ; (3) de faciliter la libération des spermatides matures dans la lumière du tube séminifère par une contraction actine-dépendante appelée **spermiation** ; et (4) de sécréter un fluide riche en protéines et en ions dans la lumière du tube.

Les cellules de Sertoli répondent à la stimulation de l'**hormone folliculo-stimulante** (FSH). La FSH régule la synthèse et la sécrétion de la **protéine de liaison aux androgènes (ABP)**.

L'ABP est une protéine sécrétoire ayant une grande affinité de liaison pour deux androgènes, la **testostérone** et la **dihydrotestostérone**. Le complexe androgène-ABP, dont le rôle reste inconnu pour le moment, est transporté dans le segment proximal de l'épididyme (voir Figure 20-15).

Il faut souligner que bien que l'ABP et le récepteur des androgènes aient une affinité de liaison pour ces derniers, ce sont des protéines distinctes. L'ABP est une protéine sécrétoire tandis que le récepteur des androgènes est une protéine cytoplasmique et nucléaire.

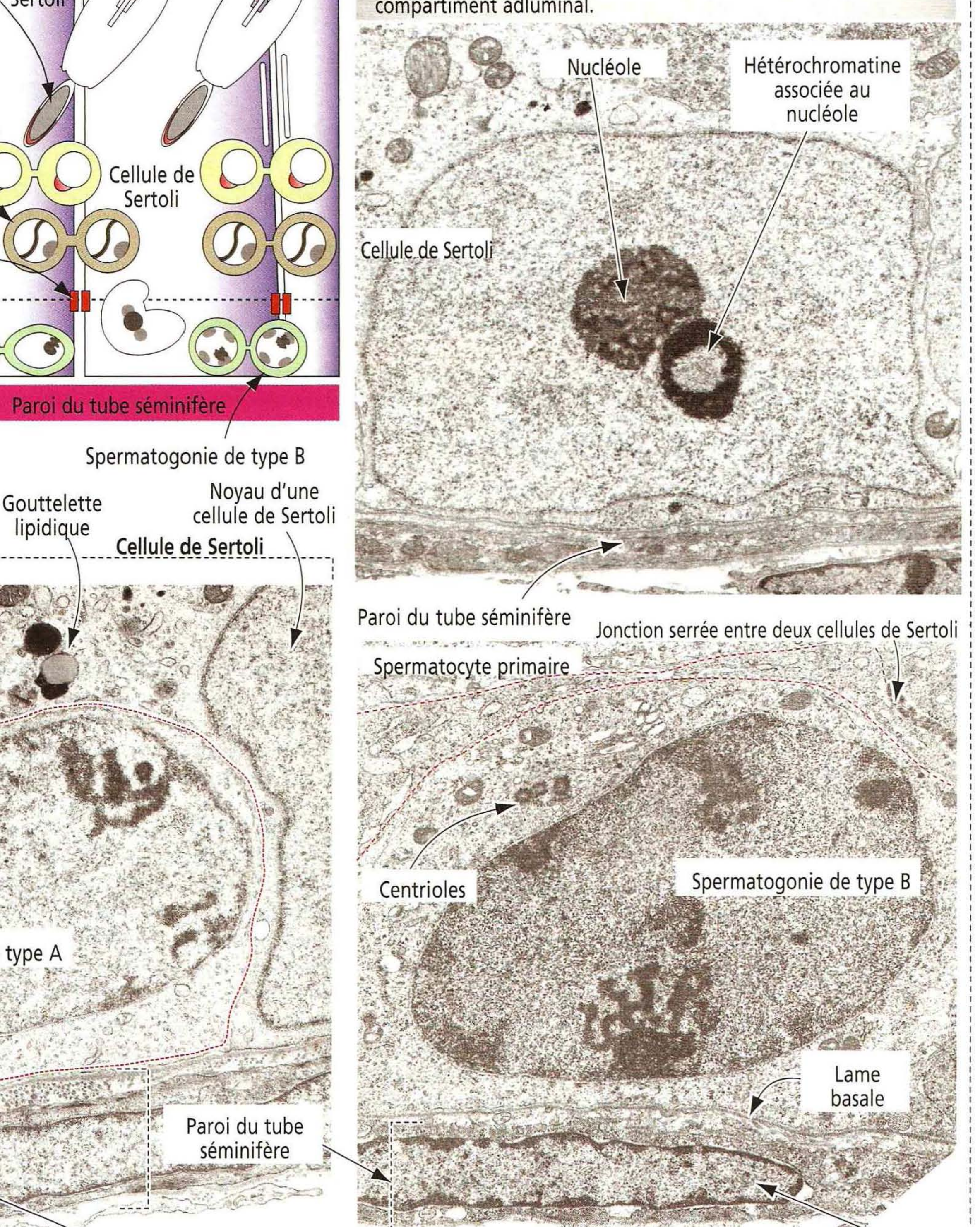
Figure 20-4

Les deux compartiments de l'épithélium séminifère

La **cellule de Sertoli** s'étend entre la paroi du tube séminifère et sa lumière, et établit des contacts de cellule à cellule avec toutes les cellules spermatogènes.

Le cytoplasme des cellules de Sertoli entoure : (1) les spermatogonies dans le compartiment basal — entre ces dernières et la lame basale ; (2) les spermatocytes et les spermatides précoces — dans des **niches** du compartiment adluminal formées entre deux cellules de Sertoli adjacentes ; (3) les spermatides tardives — dans des cryptes de la face luminale des cellules de Sertoli.

Des **jonctions serrées** présentes entre des cellules de Sertoli adjacentes forment une **barrière sang-testicule**. Cette barrière empêche les protéines, y compris les immunoglobulines, d'atteindre les cellules spermatogènes en développement. À l'inverse, la barrière empêche les protéines des cellules spermatogènes en développement de s'échapper et de déclencher une réaction immunitaire. La barrière sang-testicule est l'équivalent de la barrière hémo-méningée, hormis le fait que le constituant essentiel de cette dernière sont les jonctions serrées établies entre les cellules endothéliales de capillaires. Les jonctions serrées représentent un point de repère car elles divisent l'épithélium séminifère en un **compartiment basal** — sous les jonctions — et un **compartiment adluminal** — situé au-dessus.
Les spermatogonies se localisent dans le compartiment basal, tandis que les spermatocytes et les spermatides occupent le compartiment adluminal.



Les cellules de Sertoli sécrètent les sous-unités de l'**inhibine** et de l'**activine** (sous-unités α et β). L'inhibine (un **hétérodimère αβ**) exerce un **rétro-contrôle négatif** sur la libération de gonadolibérine (GnRH) et de FSH par l'hypothalamus et l'hypophyse antérieure. L'activine (un **homodimère αα** ou **ββ**) exerce un **rétro-contrôle positif** sur la libération de FSH (voir Chapitre 18, Système neuro-endocrinien).

Les cellules de Sertoli deviennent des cellules post-mitotiques **après la puberté**. On n'observe plus de division mitotique dans le testicule adulte.

Spermatogonies

Les spermatogonies sont des cellules spermatogènes diploïdes **directement en contact avec la lame basale du compartiment basal** (voir Figures 20-4, 20-5 et 20-6). Elles sont situées sous les jonctions serrées établies entre les cellules de Sertoli et de ce fait à l'extérieur de la barrière sang-testicule.

Figure 20-5

Identification des cellules épithéliales du tube séminifère selon leur localisation et leurs caractéristiques nucléaires

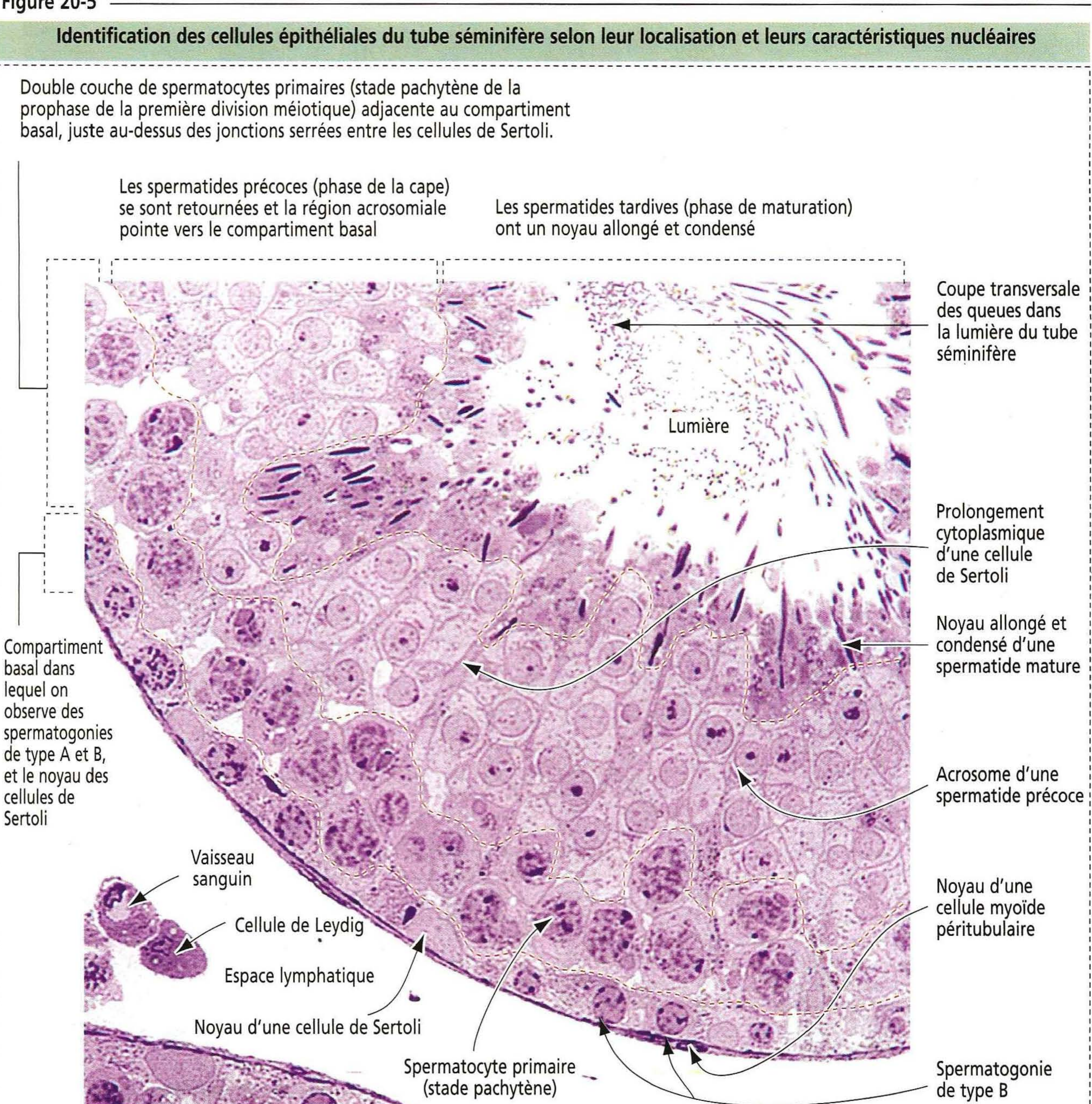
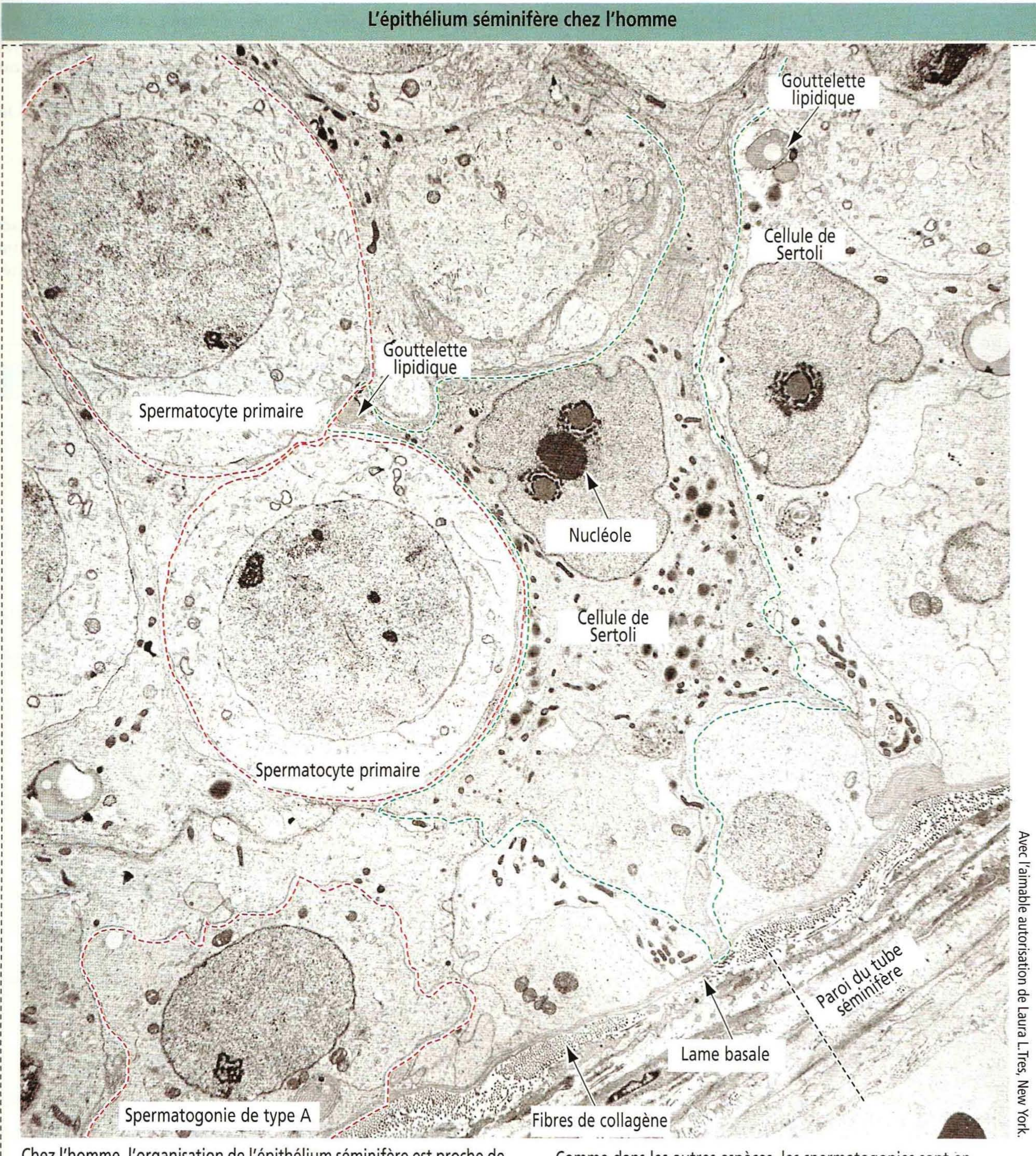


Figure 20-6

L'épithélium séminifère chez l'homme



Chez l'homme, l'organisation de l'épithélium séminifère est proche de celle que l'on observe chez d'autres mammifères. Les cellules de Sertoli sont de forme cylindrique, avec un cytoplasme qui s'étend vers le bas jusqu'à la lame basale de l'épithélium et des expansions cytoplasmiques enveloppant les cellules spermatogènes adjacentes. On observe un noyau de forme irrégulière — avec un nucléole proéminent et des amas d'hétérochromatine associés — dans la partie basale de la cellule. On observe également des gouttelettes lipidiques.

Comme dans les autres espèces, les spermatogonies sont en contact avec la lame basale et les spermatocytes sont situés juste au-dessus de la barrière sang-testicule matérialisée par les jonctions serrées établies entre les cellules de Sertoli.

La paroi tubulaire est épaisse. Elle est constituée de trois à cinq couches de cellules myoïdes et de fibres de collagène et élastiques adjacentes.

Les spermatogonies dérivent d'une **cellule souche spermatogoniale** et subissent des cycles de division mitotique successifs démarrant à la **puberté**.

On distingue deux principaux types morphologiques de spermatogonies : (1) le **type** A (chez l'homme, il existe des spermatogonies A **sombres** et des spermatogonies A **pâles**) et (2) le **type B**.

Les **cellules souches spermatogoniales** sont fortement impliquées dans la fertilité masculine. Ce sont des cellules relativement quiescentes, donc résistantes aux irradiations et aux chimiothérapies anticancéreuses. En revanche, les spermatogonies qui se divisent par mitose, les spermatocytes qui subissent les divisions méiotiques et les spermatides en différenciation y sont sensibles. À l'arrêt des radio- et chimiothérapies anticancéreuses, les cellules souches spermatogoniales peuvent remettre en route le processus spermatogène. Les cellules de Sertoli, qui sont des cellules post-mitotiques, sont très résistantes à ces traitements.

Spermatocytes

Après avoir subi plusieurs divisions cellulaires mitotiques successives, les spermatogonies de type B entrent en prophase de méiose, **immédiatement après avoir achevé la dernière phase S** (**synthèse d'ADN**). Ce dernier cycle d'activité de synthèse d'ADN essentielle dans la vie des cellules spermatogènes aboutit au fait que le spermatocyte primaire (ou de premier ordre) démarrant la prophase méiotique I contient **deux fois plus d'ADN qu'une spermatogonie**. Le spermatocyte primaire contient 4C d'ADN (1C équivaut à 1,5 pg d'ADN par cellule).

Les spermatocytes subissent **deux divisions méiotiques successives** (Figure 20-7) et sont situés dans le **compartiment adluminal** de l'épithélium séminifère, juste au-dessus des jonctions serrées établies entre les cellules de Sertoli. Ainsi, la méiose se déroule **à l'intérieur** de la barrière sang-testicule.

Un **spermatocyte primaire** subit la première division méiotique (ou **division réductionnelle**) pour produire deux **spermatocytes secondaires** (ou de deuxième ordre). Les spermatocytes secondaires entrent rapidement en seconde division méiotique (ou **division équationnelle**) sans interphase ni synthèse d'ADN significative (seule une synthèse d'ADN de compensation peut survenir). Chaque spermatocyte secondaire forme deux spermatides qui se transforment progressivement en spermatozoïdes sans division ultérieure.

Figure 20-7

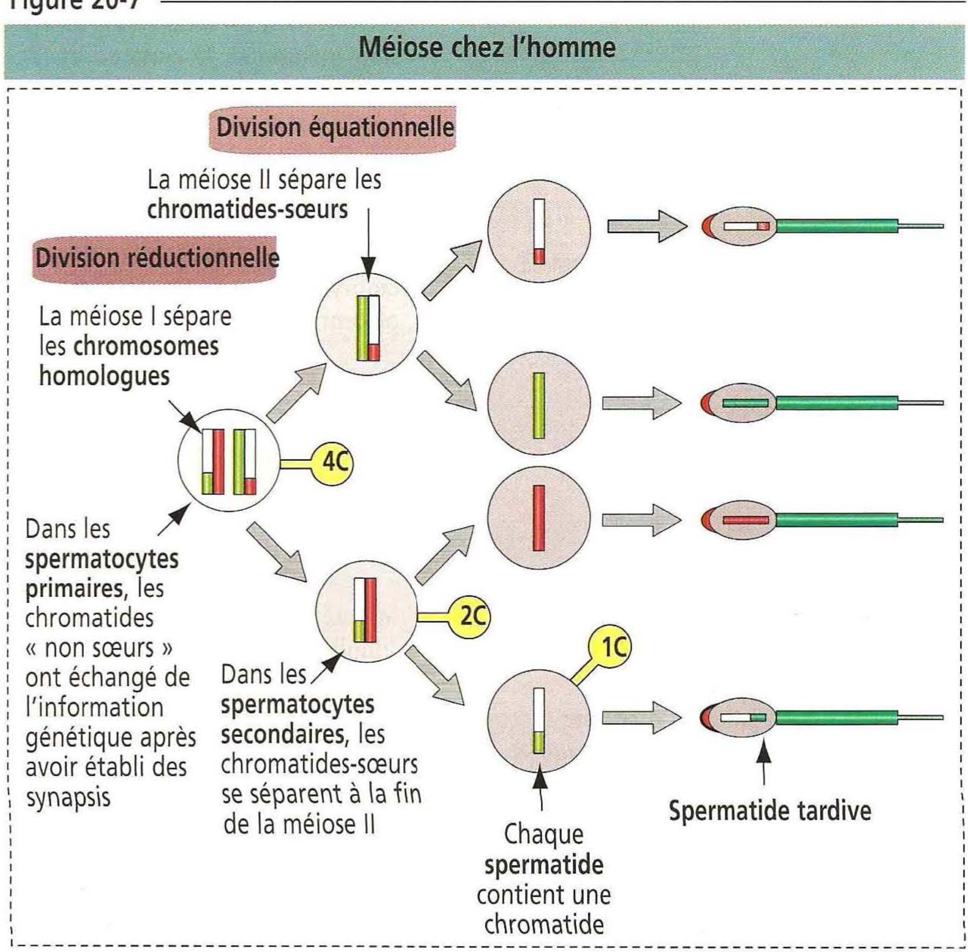
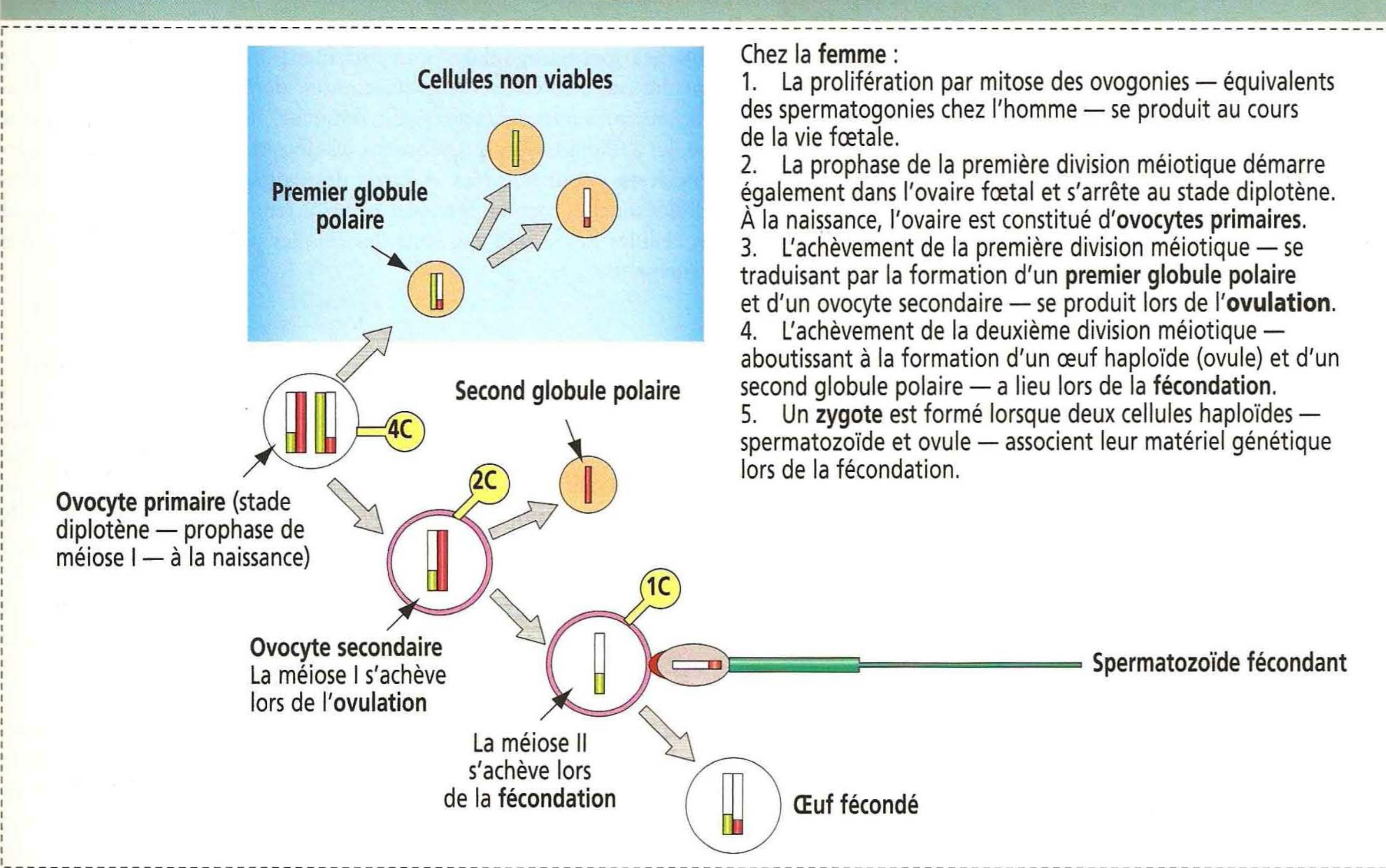


Figure 20-8



À la fin de la première division méiotique, le contenu en 4C d'ADN du spermatocyte primaire est réduit à 2C dans le spermatocyte secondaire. À la fin de la seconde division méiotique, le contenu en 2C d'ADN est réduit à 1C. Les spermatides qui en résultent sont haploïdes et entrent dans un processus complexe de différenciation appelé **spermiogenèse.**

Du fait que la première division méiotique est un long processus (jours) alors que la seconde est très courte (minutes), les spermatocytes primaires sont les cellules les plus abondantes de l'épithélium séminifère. En comparaison, la Figure 20-8 illustre le processus méiotique du gamète femelle qui s'achève dans l'ovaire avec le développement embryonnaire en cas de fécondation (voir Chapitre 22, Fécondation, formation du placenta et lactation).

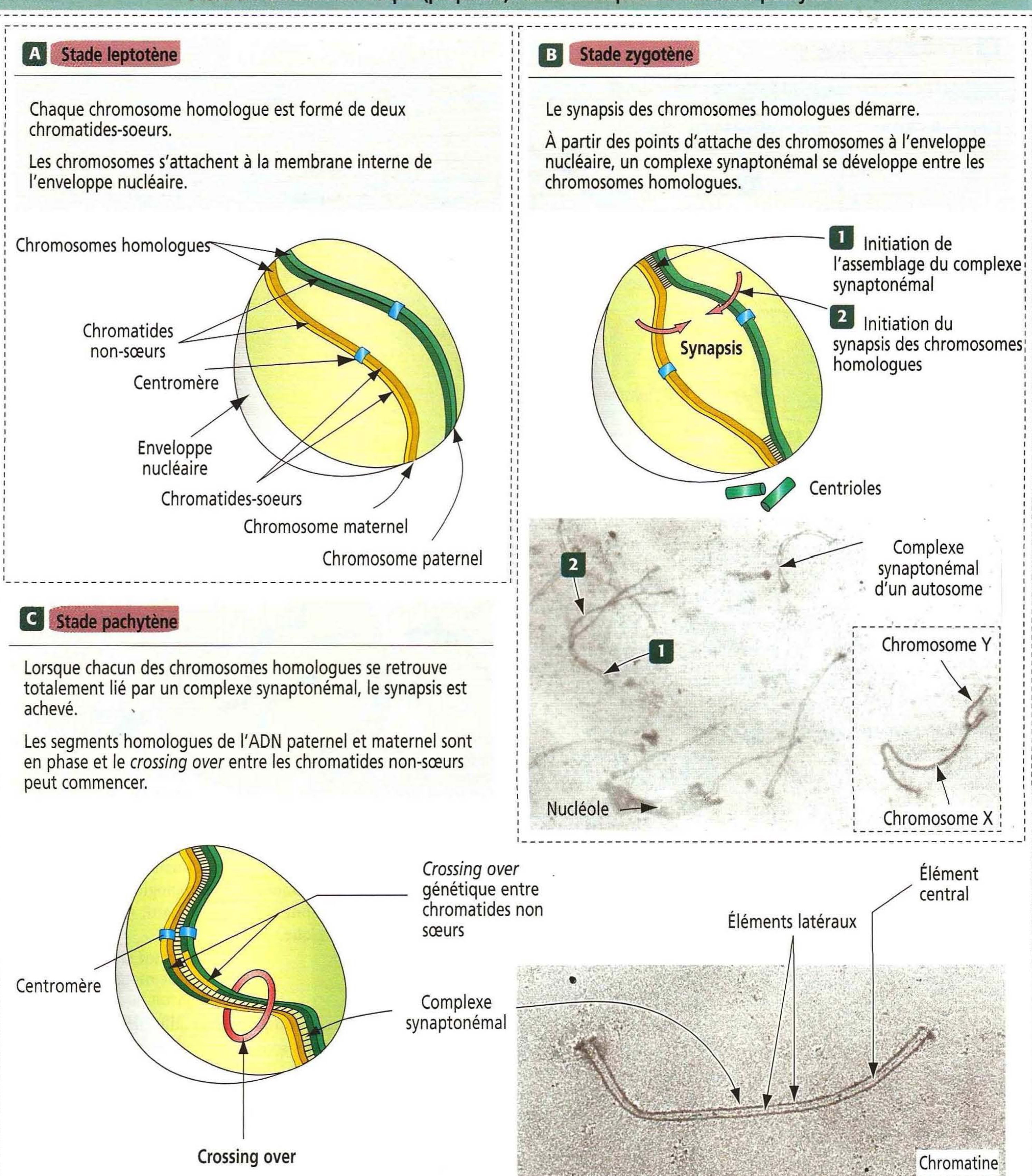
Méiose

Les cellules-filles résultant de la dernière division mitotique de la spermatogonie de type B synthétisent de l'ADN (phase S), passent en phase G2 et démarrent la première division méiotique avec un contenu en ADN de 4C. Cette première division méiotique se caractérise par une **longue prophase** d'environ 10 jours.

Les différents **stades de la prophase** de la **première division méiotique** sont les stades **leptotène** (filaments), **zygotène** (appariement), **pachytène** (épaississement), **diplotène** (duplication) et **diakinèse** (**séparation**) (Figures 20-9 et 20-10).

Ces stades se caractérisent par quatre évènements majeurs : (1) la formation d'un **complexe synaptonémal** au cours des stades zygotène-pachytène qui facilite l'appariement ou **synapsis** des chromosomes homologues (autosomes et chromosomes sexuels X et Y) ; (2) l'appariement des chromosomes homologues (**synapsis**) ; (3) le *crossing-over* (échange d'information génétique entre **chromatides « non-sœurs »** de chromosomes homologues) ; (4) la **désunion** ou **séparation** des paires de chromosomes homologues.

Après cette longue prophase, les **paires de chromatides-sœurs** subissent une métaphase, une anaphase et une télophase puis se répartissent dans les cellules-filles — les **spermatocytes secondaires.**

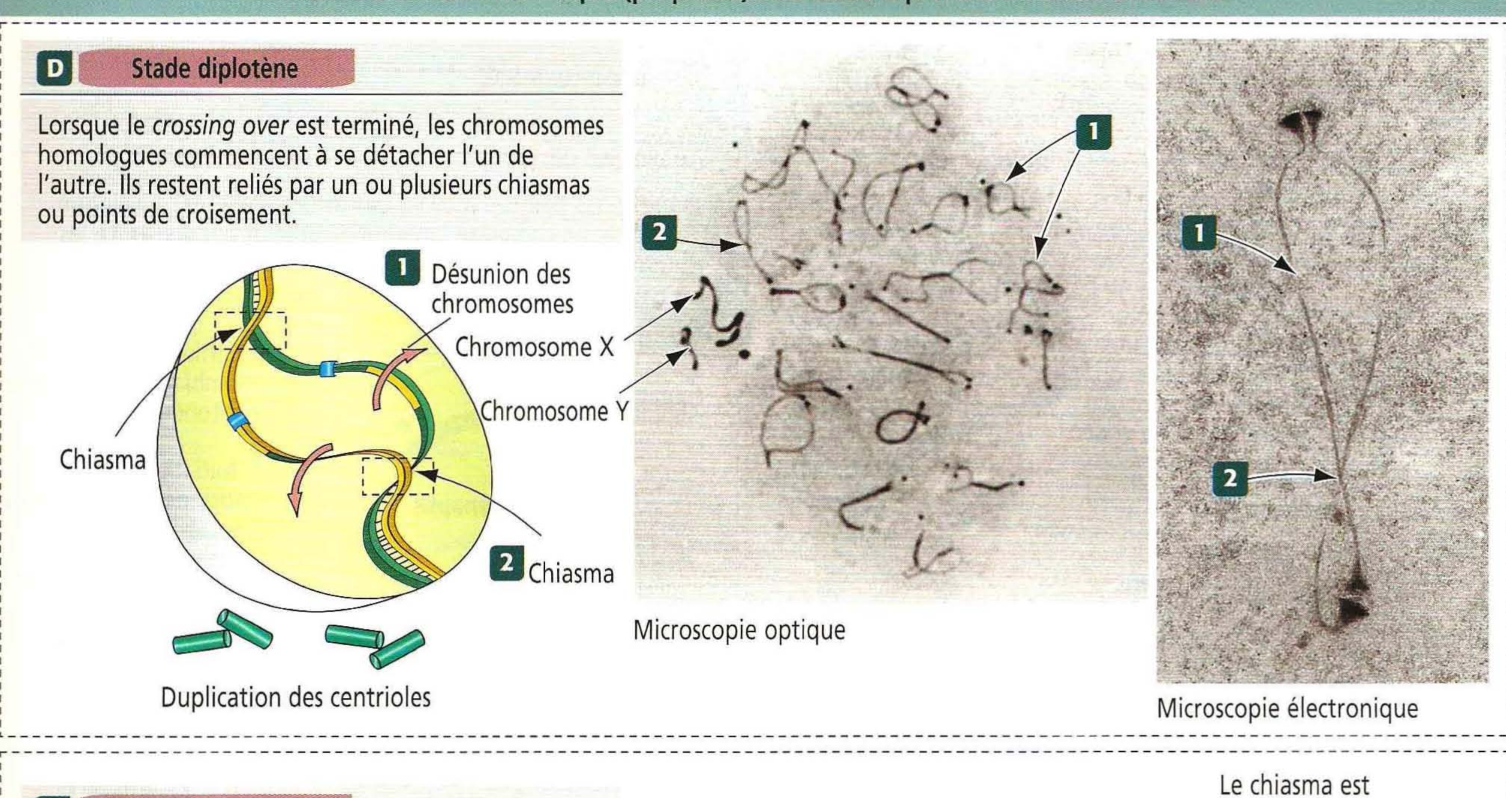


Au cours de la seconde division méiotique, la prophase, la métaphase, l'anaphase et la télophase aboutissent à la répartition des **chromatides-sœurs** dans des cellules-filles — les **spermatides.**

Chez la femme (voir Figure 20-8), un **ovocyte primaire** (contenant 4C d'ADN) achève sa première division méiotique lors de l'ovulation et produit un **ovocyte secondaire** (contenant 2C d'ADN) et le **premier globule polaire. Si la fécondation se produit**, l'ovocyte secondaire achève sa deuxième division méiotique pour atteindre l'état haploïde (contenant 1C d'ADN) et un second globule polaire est produit.

Figure 20-10

Première division méiotique (prophase) : du stade diplotène au stade diakinèse

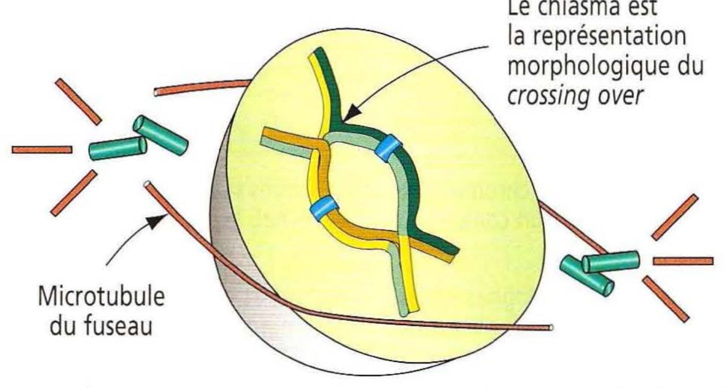


E Diakinèse

Les chromosomes se détachent de l'enveloppe nucléaire, se raccourcissent et s'épaississent.

Le complexe synaptonémal se dissocie mais un court segment persiste dans la région du chiasma.

Un fuseau de microtubules commence à se développer.



La **méiose a trois conséquences** principales : (1) le spermatozoïde et l'ovocyte ne contiennent chacun qu'un représentant de chaque paire homologue de chromosomes. (2) Les chromosomes maternel et paternel sont assortis au hasard. (3) Le *crossing over* augmente le brassage de l'information génétique.

Spermatides

Les spermatides haploïdes sont situées dans le **compartiment adluminal**, à proximité de la lumière du tube séminifère. Les spermatides sont incluses dans les **cryptes** cytoplasmiques des cellules de Sertoli.

Les spermatides sont engagées dans un processus cellulaire hautement différencié appelé **spermiogenèse. La spermiogenèse est la dernière phase de la spermatogenèse.**: La spermiogenèse est caractérisée par trois évènements majeurs (Figures 20-11 et 20-12) :

1. Le **développement du flagelle**. Le flagelle se développe à partir du centriole distal. Il est constitué d'un **axonème** (9 + 2 doublets de microtubules disposés concentriquement) entourés de **fibres denses externes** contenant de la kératine, et d'une **gaine fibreuse.** Des **mitochondries** forment une gaine hélicoïdale autour du segment proximal de la queue (appelé **pièce intermédiaire**).

2. Le **développement de l'acrosome.** Il correspond à la synthèse progressive et au stockage d'enzymes hydrolytiques nécessaires à la fécondation dans le **sac acrosomial**. Le développement de l'acrosome comprend quatre phases séquentielles : la **phase golgienne**, la **phase de formation de la cape**, la **phase acrosomiale** et la **phase de maturation**.

3. La **condensation nucléaire**. La condensation nucléaire survient lorsque les histones somatiques (H1, H2A, H2B et H4) sont remplacées par des **protamines** riches en arginine et en lysine.

Figure 20-11



Spermiogenèse : de la phase golgienne à la formation de la cape

Phase golgienne

Appareil de Golgi
Vésicule acrosomiale
Noyau
Migration des centrioles

Des enzymes hydrolytiques programmées quittent l'appareil de Golgi pour la vésicule acrosomiale.

La paire de centrioles migre vers le pôle opposé à la vésicule acrosomiale.

Phase de formation de la cape

Sac acrosomial
Noyau
Centriole proximal
Centriole distal
Rotation cellulaire

Le sac acrosomial s'aplatit, forme une **cape** attachée à l'enveloppe nucléaire et commence à descendre le long du noyau. La paire de centriole a atteint le pôle opposé à la vésicule acrosomiale.

Acrosome
Testicule humain

Micrographie électronique, avec l'aimable autorisation de Laura L.Tres, New York.

Lumière du tube séminifère

La spermatide roule sur elle-même, de sorte que la région acrosomiale pointe vers le compartiment basal.

Les **spermatides matures** ont un noyau allongé associé à un **acrosome PAS-positif également allongé**

Au cours de la formation de la cape, les spermatides précoces ont un noyau rond à allongé associé à une **cape acrosomiale PAS-positive**

Les spermatogonies et la région nucléaire des cellules de Sertoli bordent la paroi du tube séminifère

Cape acrosomiale PAS-positive

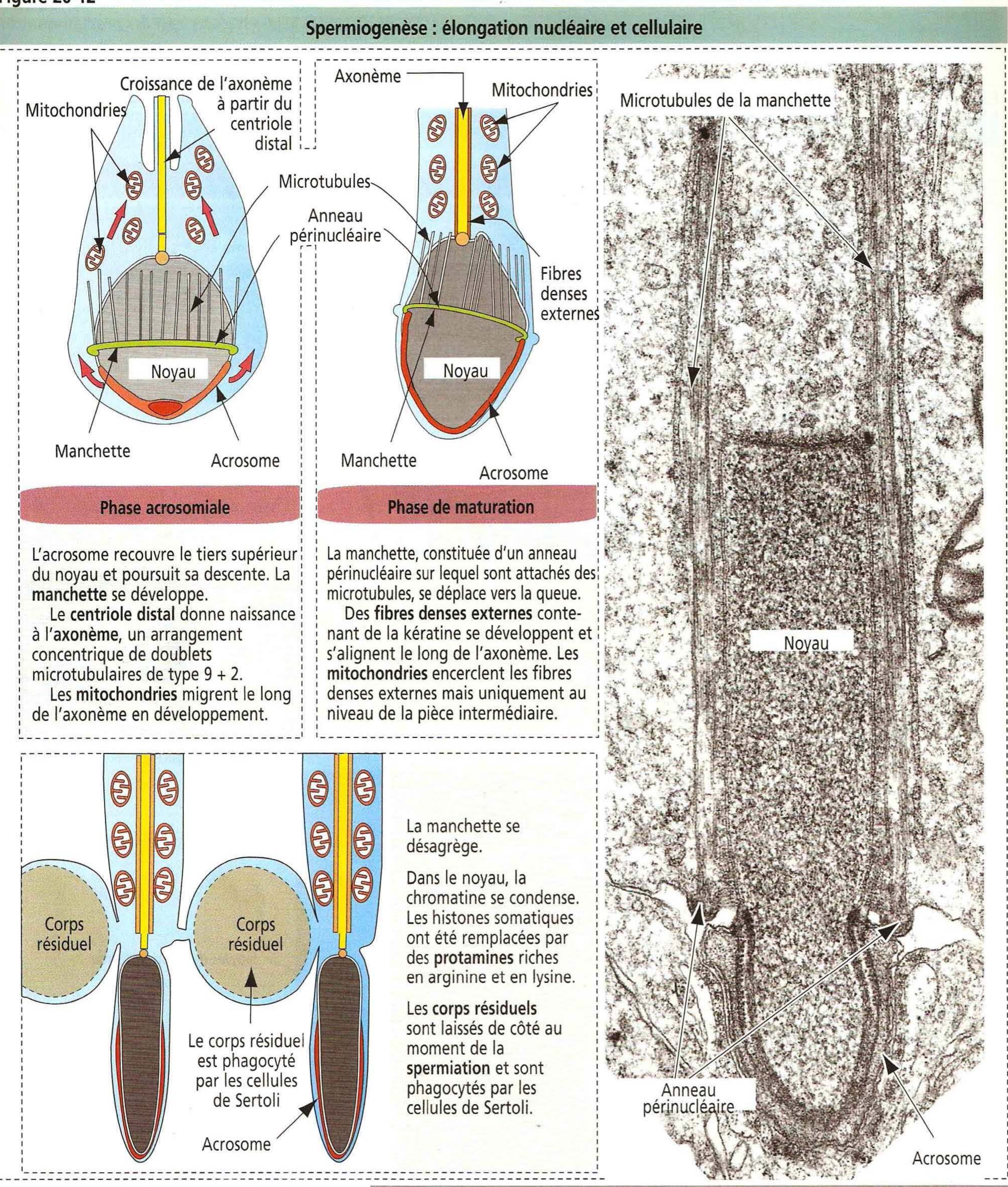
Noyau de la spermatide

Spermatocytes primaires

Réaction PAS-positive des composants de la membrane basale de la paroi du tube séminifère

Testicule de souris

Figure 20-12



Après cet échange histones-protamines, les nucléosomes disparaissent et des fibres de chromatine lisses s'associent côte à côte pour condenser le matériel nucléaire. Il n'existe pas de synthèse significative d'ARN après la phase de maturation de la spermiogenèse.

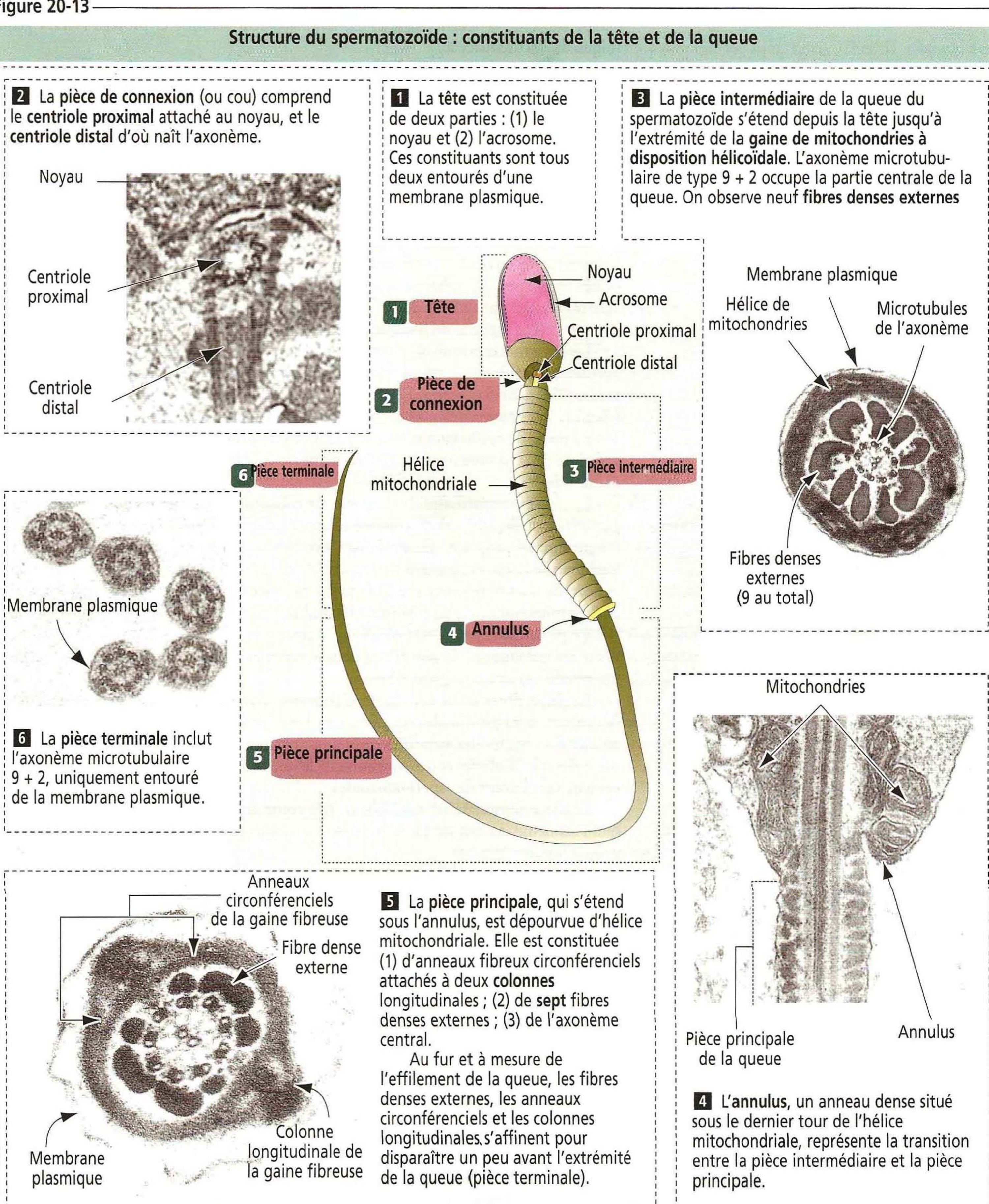
Phase finale de la spermiogenèse

Au cours de la phase finale de maturation de la spermatide (voir Figure 20-12), les **mitochondries** achèvent leur alignement le long du **flagelle** en développement ; le flagelle est

constitué d'un axonème central (9 + 2 microtubules) entouré de **fibres denses externes** contenant de la kératine. Le **noyau** s'allonge et se condense, et la **manchette** migre en direction caudale. Le processus de maturation est achevé lorsque le noyau a acquis sa forme allongée et condensée définitive, que la manchette s'est désintégrée et que les fibres denses externes se sont complètement organisées. La **queue** est constituée de deux segments principaux : (1) la **pièce intermédiaire**, dans laquelle on trouve des mitochon-

Figure 20-13

Structure du spermatozoïde : constituants de la tête et de la queue



1 La **tête** est constituée de deux parties : (1) le noyau et (2) l'acrosome. Ces constituants sont tous deux entourés d'une membrane plasmique.

2 La **pièce de connexion** (ou cou) comprend le **centriole proximal** attaché au noyau, et le **centriole distal** d'où naît l'axonème.

3 La **pièce intermédiaire** de la queue du spermatozoïde s'étend depuis la tête jusqu'à l'extrémité de la **gaine de mitochondries à disposition hélicoïdale**. L'axonème microtubulaire de type 9 + 2 occupe la partie centrale de la queue. On observe neuf **fibres denses externes**

6 La **pièce terminale** inclut l'axonème microtubulaire 9 + 2, uniquement entouré de la membrane plasmique.

5 La **pièce principale**, qui s'étend sous l'annulus, est dépourvue d'hélice mitochondriale. Elle est constituée (1) d'anneaux fibreux circonférenciels attachés à deux **colonnes** longitudinales ; (2) de **sept** fibres denses externes ; (3) de l'axonème central.

Au fur et à mesure de l'effilement de la queue, les fibres denses externes, les anneaux circonférenciels et les colonnes longitudinales s'affinent pour disparaître un peu avant l'extrémité de la queue (pièce terminale).

4 L'**annulus**, un anneau dense situé sous le dernier tour de l'hélice mitochondriale, représente la transition entre la pièce intermédiaire et la pièce principale.

dries et (2) la **pièce principale** au niveau de laquelle la queue est entourée d'une gaine fibreuse.

Un **annulus** marque la transition entre la pièce intermédiaire et la pièce principale de la queue du spermatozoïde (Figure 20-13). Le **corps résiduel**, un excès de cytoplasme de la spermatide mature, est phagocyté par les cellules de Sertoli à la fin de la spermiogenèse, lorsque la **spermiation** (libération de spermatides matures dans la lumière du tube séminifère) survient. La **condensation nucléaire**, correspondant au remplacement des **histones somatiques** par des **protamines** riches en arginine et en lysine, définit l'étape finale de la spermiogenèse. Ce remplacement stabilise et protège l'ADN génomique du spermatozoïde.

Structure du spermatozoïde

Le spermatozoïde mature comprend deux parties (voir Figure 20-13) : la **tête** et la **queue**, reliées entre elles par une **pièce de connexion** (cou).

La queue est subdivisée en trois segments : la **pièce intermédiaire**, la **pièce principale** et la **pièce terminale**. Une membrane plasmique entoure les régions de la tête et de la queue du spermatozoïde.

La **tête** est formée du **noyau** recouvert par l'**acrosome**. Le noyau est allongé et aplati. L'acrosome recouvre la moitié antérieure du noyau et contient les **enzymes hydrolytiques** (protéases, phosphatase acide, hyaluronidase et neuraminidase, entre autres) que l'on trouve habituellement dans les lysosomes. On considère généralement l'acrosome comme un type spécial de lysosome.

Les enzymes acrosomiales sont libérées lors de la **fécondation** (voir Chapitre 23, Fécondation, formation du placenta et lactation) pour faciliter la pénétration du spermatozoïde dans la **corona radiata** et la **zone pellucide** entourant l'ovule (voir Chapitre 22, Développement du follicule et cycle menstruel).

La **pièce de connexion** est un segment étroit contenant une **paire de centrioles**. Le **centriole distal** donne naissance à l'**axonème**, le constituant central de la queue du spermatozoïde.

La **pièce intermédiaire** de la queue est constituée d'une gaine de mitochondries à disposition hélicoïdale, de l'**axonème** microtubulaire de type 9 + 2 et de **neuf colonnes longitudinales**, appelées **fibres denses externes**, qui s'étendent sur presque toute la longueur de la queue, à partir de la pièce de connexion correspondant au cou du spermatozoïde. La limite inférieure de la pièce intermédiaire correspond à la terminaison de l'hélice mitochondriale au niveau de l'**annulus**.

La **pièce principale** est le plus long segment de la queue. Elle est formée de l'axonème central entouré de **sept fibres denses externes** (et non neuf, comme dans la pièce intermédiaire) et d'une **gaine fibreuse**.

La gaine fibreuse est constituée d'**anneaux circonférenciels** qui s'étendent à partir des **colonnes longitudinales** équidistantes. Les fibres denses externes et la gaine fibreuse contiennent toutes des **kératines**, protéines formant une armature rigide lors du glissement des microtubules et des courbures de la queue qui se produisent au cours du **déplacement vers l'avant des spermatozoïdes**.

La **pièce terminale** est un segment très court de la queue dans lequel on ne trouve que l'axonème du fait de l'interruption, en amont, des fibres denses externes et de la gaine fibreuse.

Application clinique : conditions pathologiques affectant la spermatogenèse

Température

Une température de 35°C est capitale pour la spermatogenèse. Cette température est atteinte dans le scrotum grâce au **plexus veineux pampiniforme** entourant l'artère spermatique qui fonctionne comme un **échangeur de chaleur à contre-courant** pour dissiper la chaleur. Lorsque la température est inférieure à 35°C, la contraction du **muscle crémastérien** dans le cordon spermatique et du **muscle dartos** dans le sac scrotal rapproche le testicule de la paroi abdominale pour augmenter sa température.

Cryptorchidie

Dans la cryptorchidie (**testicule ectopique**), le testicule a du mal à atteindre le sac scrotal au cours du développement et reste dans la cavité abdominale ou le canal inguinal.

Dans ces conditions, la température corporelle normale (37 à 38°C) inhibe la spermatogenèse et on peut observer une stérilité si les deux testicules sont concernés.

La descente du testicule s'effectue en deux phases : (1) une **descente transabdominale**, vraisemblablement contrôlée par une **substance inhibitrice mullerienne** (MIS) ou **hormone anti-mullerienne**(AMH) produite par les cellules de Sertoli fœtales et (2) une **descente inguino-scrotale**, probablement régulée par une **sécrétion d'androgènes** induite par le **peptide lié au gène de la calcitonine** transporté par le nerf génitofémoral. Des travaux récents ont montré que des mutations de deux gènes, ***insulin-like factor 3*** et ***Hoxa-10***, étaient associées à la cryptorchidie bilatérale.

Les anomalies de la descente transabdominale sont rares. Chez la plupart des enfants, le testicule non descendu est palpé dans le canal inguinal. Les testicules situés dans le canal inguinal sont sujets aux traumatismes et à la compression par les ligaments et les os locaux.

La cryptorchidie non traitée augmente fortement le risque de **tumeurs testiculaires**. La cryptorchidie est un phénomène asymptomatique diagnostiqué par l'examen clinique du sac scrotal après la naissance et avant la puberté. Un traitement hormonal (administration de gonadotropine chorionique) peut provoquer la descente du testicule. En cas d'échec, la **chirurgie** est l'étape suivante et consiste à attacher le testicule à la paroi du sac scrotal (**orchidopexie**).

Chimiothérapie anticancéreuse

Les jeunes sujets masculins subissant un traitement antitumoral peuvent devenir transitoirement aspermatogènes du fait de l'atteinte des mitoses des spermatogonies et des méioses des spermatocytes. Toutefois, les **cellules souches** quiescentes — non impliquées dans la synthèse de l'ADN ni dans la division cellulaire — peuvent repeupler l'épithélium séminifère une fois la chimiothérapie interrompue.

Oreillons

Les oreillons correspondent à une infection virale systémique au cours de laquelle on observe, dans 20 à 30 % des cas, une **orchite aiguë** (inflammation brutale du testicule) chez les hommes pubères. En général, on n'observe pas d'altérations de la fonction spermatogène après une orchite ourlienne.

Torsion du cordon spermatique

Une torsion du cordon spermatique peut interrompre la vascularisation artérielle sanguine et le drainage veineux du testicule. Cette situation s'observe habituellement après un traumatisme physique ou en cas d'anomalie de la mobilité du testicule à l'intérieur de la vaginale. Si la torsion n'est pas traitée immédiatement, on observe un infarctus hémorragique et une nécrose de l'ensemble du testicule.

Varicocèle

Cette condition est due à une dilatation anormale des veines du cordon spermatique. L'une de ses conséquences est la diminution de la production de spermatozoïdes (**oligospermie**). Il faut se rappeler que les veines du cordon spermatique jouent un rôle important dans le maintien de la température testiculaire à 35°C grâce à un mécanisme d'échange à contre-courant avec l'artère spermatique.

Cellules de Leydig

Des amas de cellules de Leydig sont présents dans l'espace intertubulaire, à proximité des vaisseaux sanguins et des canaux lymphatiques ou sinusoïdes (Figure 20-14). Comme la plupart des cellules produisant des stéroïdes, les cellules de Leydig contiennent des **gouttelettes lipidiques**, des **mitochondries à crêtes tubulaires caractéristiques** et un **réticulum endoplasmique lisse** bien développé.

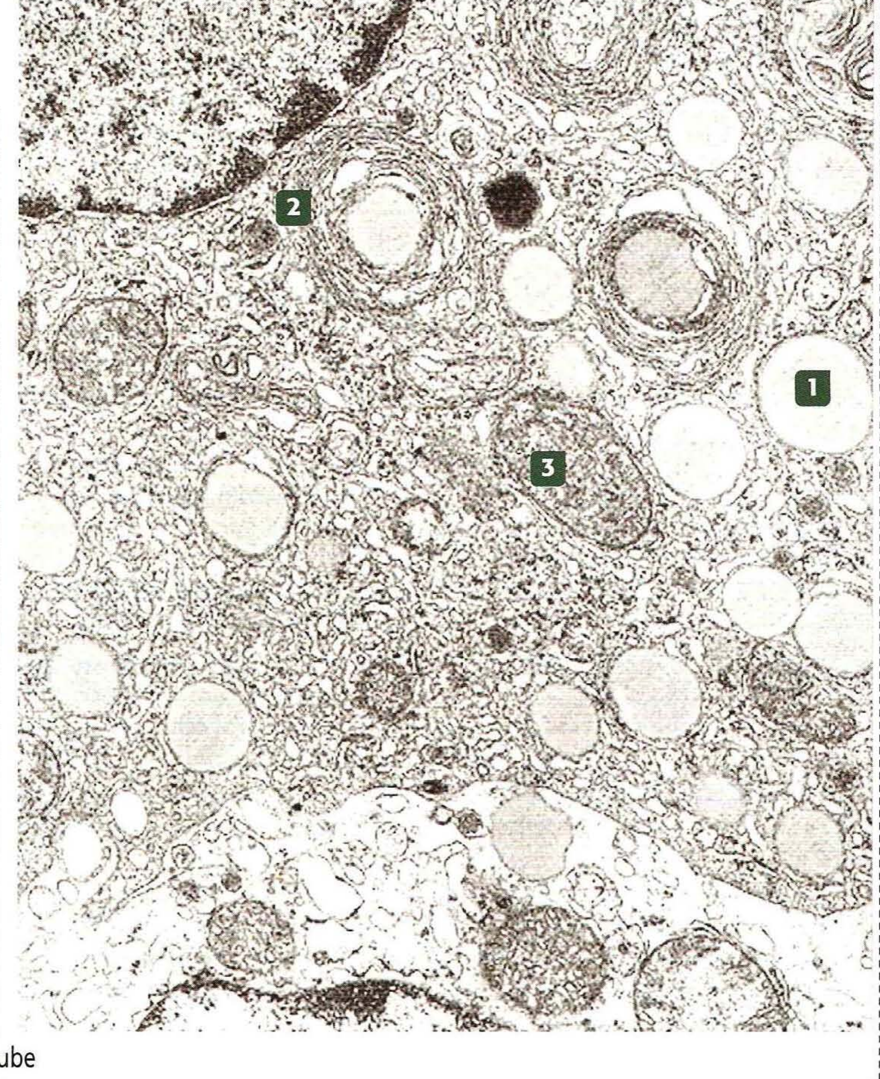
Après la puberté et à la suite de la stimulation par l'**hormone lutéinisante** selon un mécanisme médié par l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), les cellules de Leydig produisent de la **testostérone** qui peut être convertie en **dihydrotestostérone** par l'enzyme **5α-réductase**. Environ 95 % de la testostérone plasmatique (liée à la **globuline de liaison aux hormones sexuelles**, SHBG, et à d'autres protéines) est synthétisée par les cellules de Leydig ; la testostérone restante est produite par le cortex surrénalien.

Figure 20-14

Cellule de Leydig : cellule testiculaire productrice d'androgènes



Testicule (porc de Guinée) ; coloration au PAS



On trouve des agrégats de cellules de Leydig dans l'espace intertubulaire, en contact étroit avec les vaisseaux sanguins et les sinusoïdes lymphatiques.

Comme toutes les cellules produisant des stéroïdes, les cellules de Leydig contiennent de grandes quantités **1** de **gouttelettes lipidiques**, **2** de **réticulum endoplasmique lisse** et **3** de **mitochondries à crêtes tubulaires**.

La fonction des cellules de Leydig est régulée par deux hormones de l'hypophyse antérieure :

1. La **LH**, qui stimule la production de **testostérone**.
2. La **prolactine**, qui induit l'**expression du récepteur de la LH**.

La testostérone est indispensable au maintien de la spermatogenèse, de la libido chez l'homme et de la fonction des glandes accessoires masculines (prostate et vésicules séminales).

4 La protéine **StAR** (**protéine régulatrice de la stéroïdogenèse**) régule la synthèse des stéroïdes en **transportant le cholestérol à travers la membrane mitochondriale externe**. On a détecté une mutation du gène codant pour la StAR chez les sujets ayant un déficit de synthèse de stéroïdes surrénaliens et gonadiques (**hyperplasie surrénalienne congénitale lipoïde**).

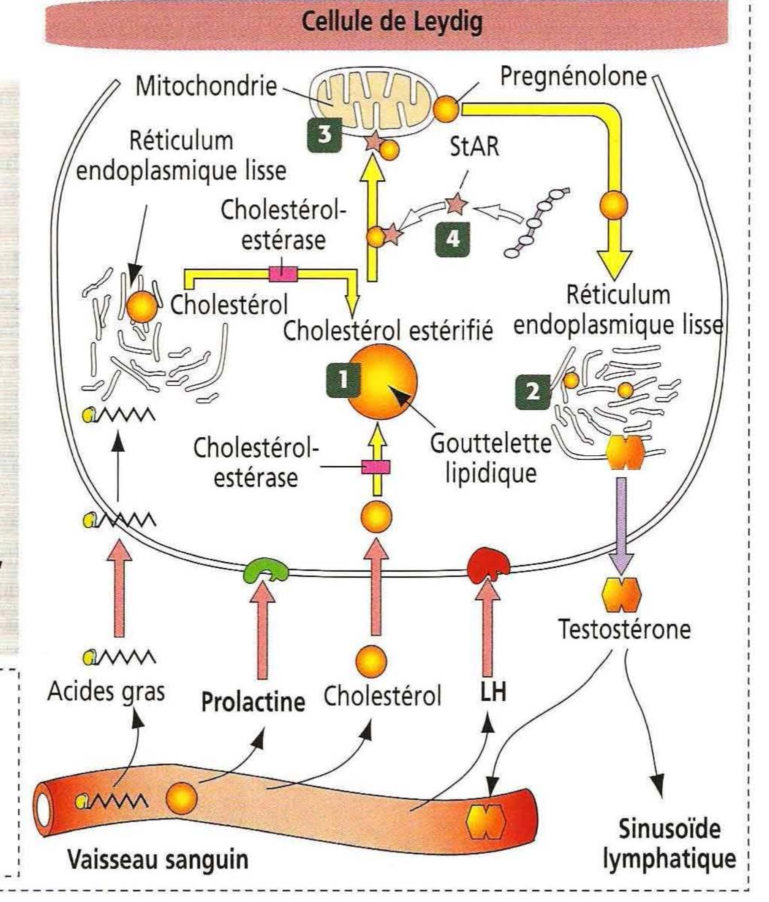
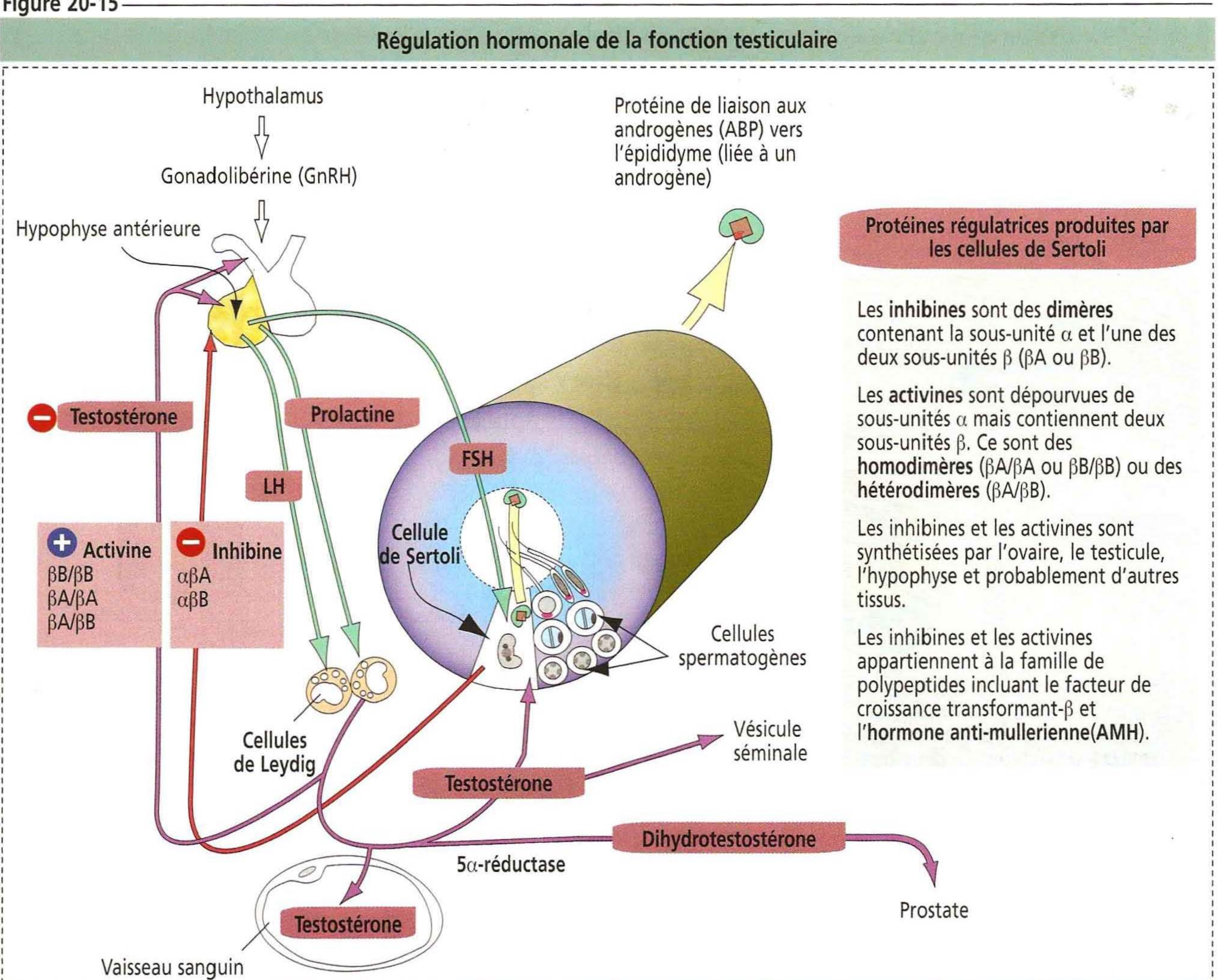


Figure 20-15

Régulation hormonale de la fonction testiculaire



La testostérone peut également être aromatisée en œstrogènes dans de nombreux tissus, notamment le tissu adipeux. L'ABP, produite par les cellules de Sertoli après stimulation par la FSH, maintient une concentration de testostérone élevée dans l'environnement des cellules spermatogènes en développement.

Principales fonctions des androgènes

Chez le fœtus mâle

Régulation de la différenciation des organes génitaux internes et externes.

Stimulation de la croissance, du développement et de la fonction des organes génitaux internes et externes.

Chez le sujet adulte mâle

Stimulation du développement de la pilosité sexuelle.

Stimulation de la sécrétion des glandes sébacées cutanées.

Liaison à la protéine de liaison aux androgènes produite par les cellules de Sertoli après stimulation par la FSH.

Initiation et maintien de la spermatogenèse.

Maintien de la fonction sécrétoire des glandes sexuelles (vésicules séminales et prostate).

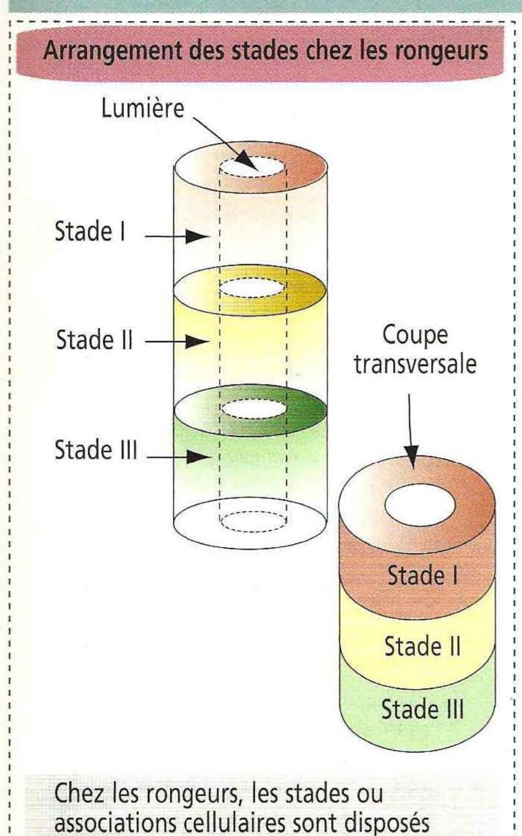
Application clinique : protéine régulatrice de la stéroïdogenèse (protéine StAR)

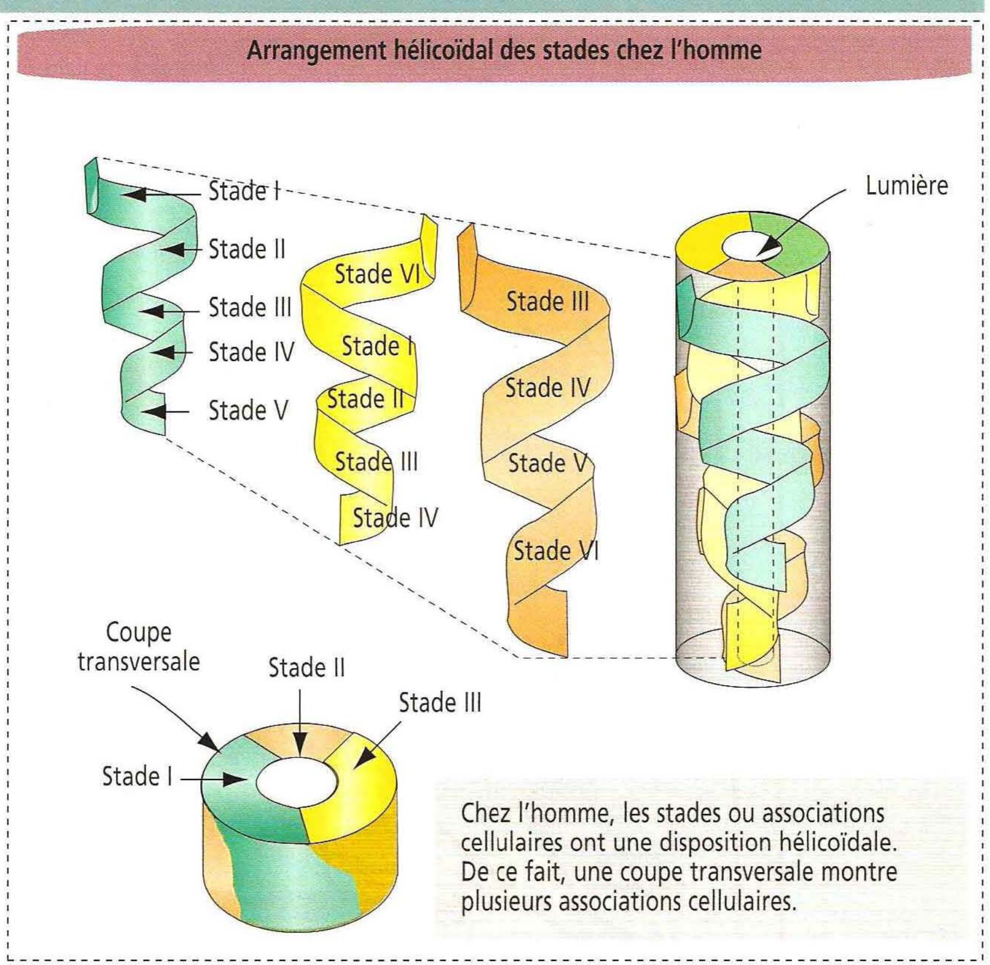
Les **cellules de Leydig fœtales** acquièrent un pouvoir stéroïdogène entre la 8e et la 18e semaine de gestation. À la 18e semaine de gestation, les cellules de Leydig prédominent dans le testicule. Les androgènes produits alors par les cellules de Leydig fœtales sont indispensables au développement du tractus reproducteur masculin (voir le développement du testicule dans le Chapitre 21, Transport et maturation des spermatozoïdes). Chez le nouveau-né, la stéroïdogenèse testiculaire atteint son niveau le plus élevé entre 2 et 3 mois après la naissance puis décroît. Le taux d'androgènes reste bas jusqu'à la puberté au moment de laquelle une augmentation de la LH active la synthèse d'androgènes.

La LH et la prolactine régulent la fonction des cellules de Leydig (Figures 20-14 et 20-15). La prolactine régule l'expression génique du récepteur de la LH. La LH est responsable de la production de testostérone. Une **hyperprolactinémie** inhibe la fonction reproductrice masculine en diminuant la sécrétion de gonadotropine et son action sur le testicule ; elle peut également diminuer la production d'androgènes par les cellules de Leydig, réduire la spermatogenèse et être à l'origine de troubles de l'érection et d'une stérilité.

Figure 20-16

Arrangement des associations cellulaires dans les tubes séminifères des rongeurs et chez l'homme





Au cours de la synthèse de testostérone, le **cholestérol** plasmatique pénètre dans la cellule, est estérifié par l'acétyl coenzyme A (CoA) et stocké dans le cytoplasme sous forme de gouttelettes lipidiques. Les acides gras sont transformés en cholestérol dans le réticulum endoplasmique lisse. Le cholestérol est transporté de la gouttelette lipidique aux mitochondries par la **protéine régulatrice de la stéroïdogenèse** (***Steroid acute regulatory protein*, StAR**) et de la pregnénolone est produite. Dans le réticulum endoplasmique lisse, des enzymes convertissent la pregnénolone en progestérone puis en testostérone. Les cellules de Leydig produisent également deux autres androgènes moins actifs, la **déhydroépiandrostérone** (DHEA) et l'**androstènedione**.

Contrôle hormonal de l'appareil reproducteur masculin

La FSH et la LH régulent respectivement la fonction des cellules de Sertoli et de Leydig (voir Figure 20-15). **La FSH stimule la production d'inhibine et d'activine par les cellules de Sertoli**. L'inhibine exerce un **rétro-contrôle négatif** sur la libération hypothalamique et hypophysaire de FSH. L'activine exerce l'effet opposé.

La FSH et la LH sont les régulateurs d'amont du processus spermatogène, comme le prouve l'arrêt de la spermatogenèse après l'ablation expérimentale de l'hypophyse (**hypophysectomie**).

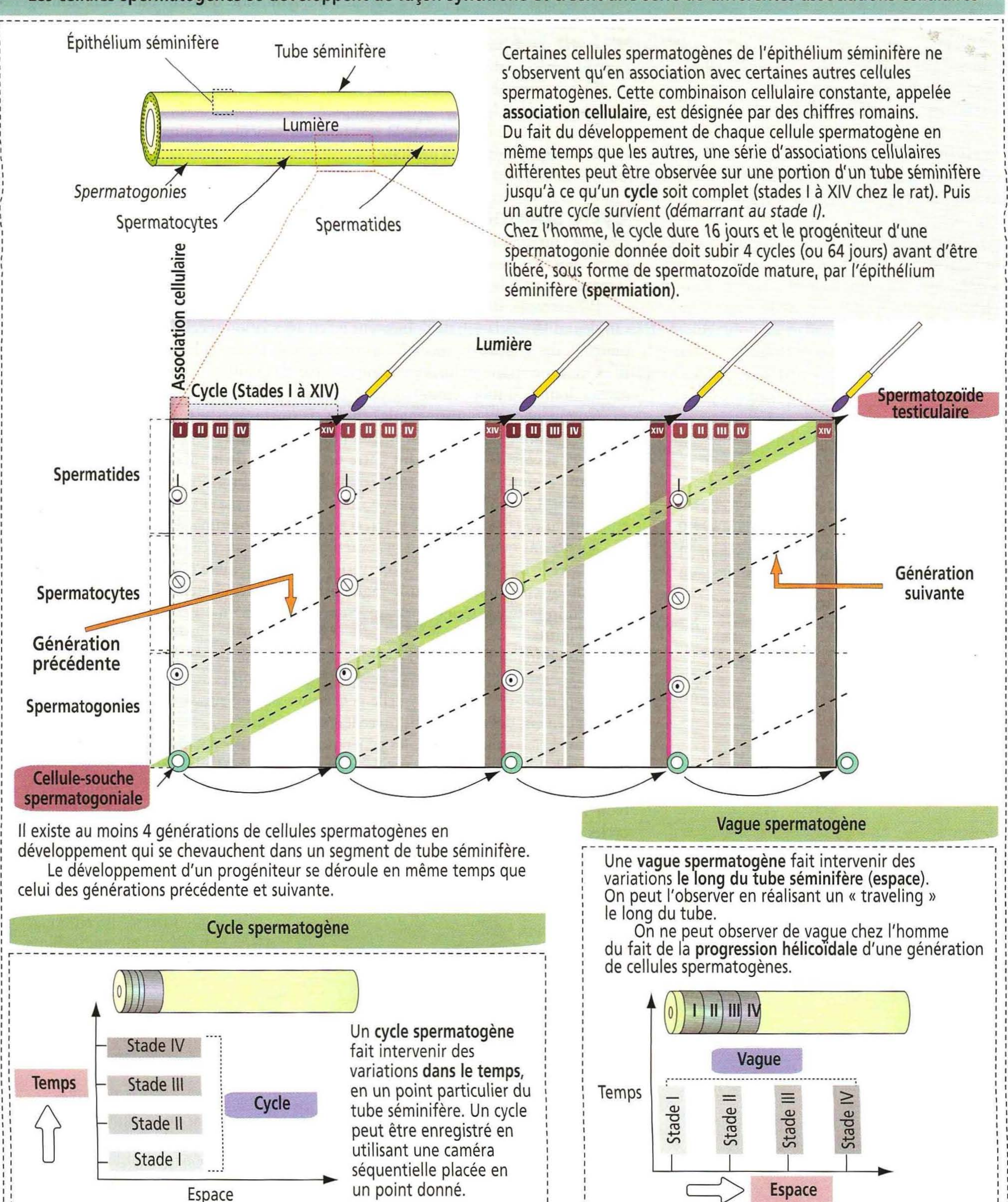
La synthèse et la sécrétion de **protéine de liaison aux androgènes** par les cellules de Sertoli est stimulée par la FSH. L'ABP se lie aux androgènes (testostérone ou dihydrotestostérone) et le complexe ABP-androgène maintient une concentration d'androgène élevée à proximité des cellules spermatogènes en développement. De plus, le complexe est transporté dans l'épididyme où il assure également une forte concentration androgénique.

Les cellules de Sertoli du testicule adulte produisent trois protéines sécrétoires majeures : (1) l'**inhibine**, (2) l'**activine** et (3) la **protéine de liaison aux androgènes**. Les **cellules de Sertoli fœtales** synthétisent et sécrètent l'**hormone anti-mullerienne**.

Comme nous l'avons vu précédemment, la LH stimule la synthèse de testostérone par les cellules de Leydig. La testostérone et la dihydrotestostérone, cette dernière étant un métabolite de la testostérone après réduction par la **5α-réductase**, se fixent toutes deux sur le même **récepteur d'androgènes**.

Figure 20-17

Les cellules spermatogènes se développent de façon synchrone et créent une série de différentes associations cellulaires



Le **récepteur des androgènes** appartient à la **superfamille de récepteurs aux stéroïdes, aux hormones thyroïdiennes et aux rétinoïdes,** et possède donc trois domaines : (1) un **domaine de liaison à l'ADN** qui reconnaît l'**élément de réponse à l'androgène**, (2) un **domaine de liaison à des facteurs de transcription** et (3) un **domaine de liaison aux androgènes.**

Rappelez-vous qu'un récepteur d'androgènes défectueux — codé par un gène situé sur le chromosome X — est à l'origine du **syndrome d'insensibilité aux androgènes** (**AIS**, encore appelé **testicule féminisant**). L'importance des symptômes observés chez les sujets atteints de ce déficit varie en fonction de l'incapacité partielle ou totale du récepteur à fixer les androgènes.

La testostérone exerce un **rétro-contrôle négatif** sur la libération de LH. Un excès de testostérone dans le sang circulant empêche la libération de LH par l'hypophyse antérieure. La testostérone stimule la fonction des **vésicules séminales** tandis que la dihydrotestostérone agit sur la **prostate**.

Cycle spermatogène

Lorsque l'on examine l'épithélium séminifère au microscope optique, on remarque que les cellules spermatogènes ne sont pas distribuées au hasard mais qu'elles s'organisent en **associations cellulaires** bien définies (Figures 20-16 et 20-17).

Par exemple, dans une région particulière de cet épithélium, des spermatides achevant leur différenciation ne s'observent qu'en association spécifique avec des spermatides précoces, des spermatocytes et des spermatogonies à leur stade de développement respectif. Ces associations cellulaires (désignées par des chiffres romains) se succèdent à un niveau donné du tube séminifère et cette séquence se répète de façon cyclique.

Comment ce regroupement de cellules spermatogènes se *réalise-t-il* ? Chaque groupe cellulaire défini représente un stade du processus cyclique de spermatogenèse. **Ces séries de stades successifs apparaissant entre deux aspects de la même association cellulaire, dans une région donnée du tube séminifère, se définissent comme le cycle du tube séminifère.** Le nombre de tels stades dans un cycle est constant pour n'importe quelle *espèce donnée (14 stades chez le rat,* ***6 stades chez l'homme****, 12 chez le singe).*

Supposons que nous puissions examiner en permanence une portion de tube séminifère chez le rat vivant. Nous observerions que **l'ensemble des 14 stades (équivalent à un cycle) surviendrait selon une vague progressive régulière, sur toute la longueur du tube séminifère.** Les séries de cycles, comportant chacun 14 stades consécutifs, se répètent à l'infini.

Examinons la Figure 20-17. Nous constatons qu'au moins quatre générations de cellules spermatogènes coexistent dans un segment donné de l'épithélium séminifère. Le développement de n'importe quelle génération isolée s'effectue en même temps que le développement des générations précédente et suivante.

Dans le testicule humain, les générations de cellules spermatogènes sont organisées de façon hélicoïdale. Sur une coupe transversale de tube séminifère, on observera, par conséquent, trois ou quatre associations cellulaires et non une seule comme chez le rat (voir Figure 20-15). Chez l'homme, la durée d'un cycle est de 16 jours. Il faut quatre cycles (64 jours) pour qu'une spermatogonie se transforme en spermatozoïde.

21. TRANSPORT ET MATURATION DES SPERMATOZOÏDES

Développement du testicule

Ce chapitre débute par la révision des principales étapes du développement des gonades et des canaux efférents, qui vous aidera à comprendre l'histologie, la fonction et la physiopathologie de la voie empruntée par les gamètes mâle et femelle pour parvenir à la fécondation.

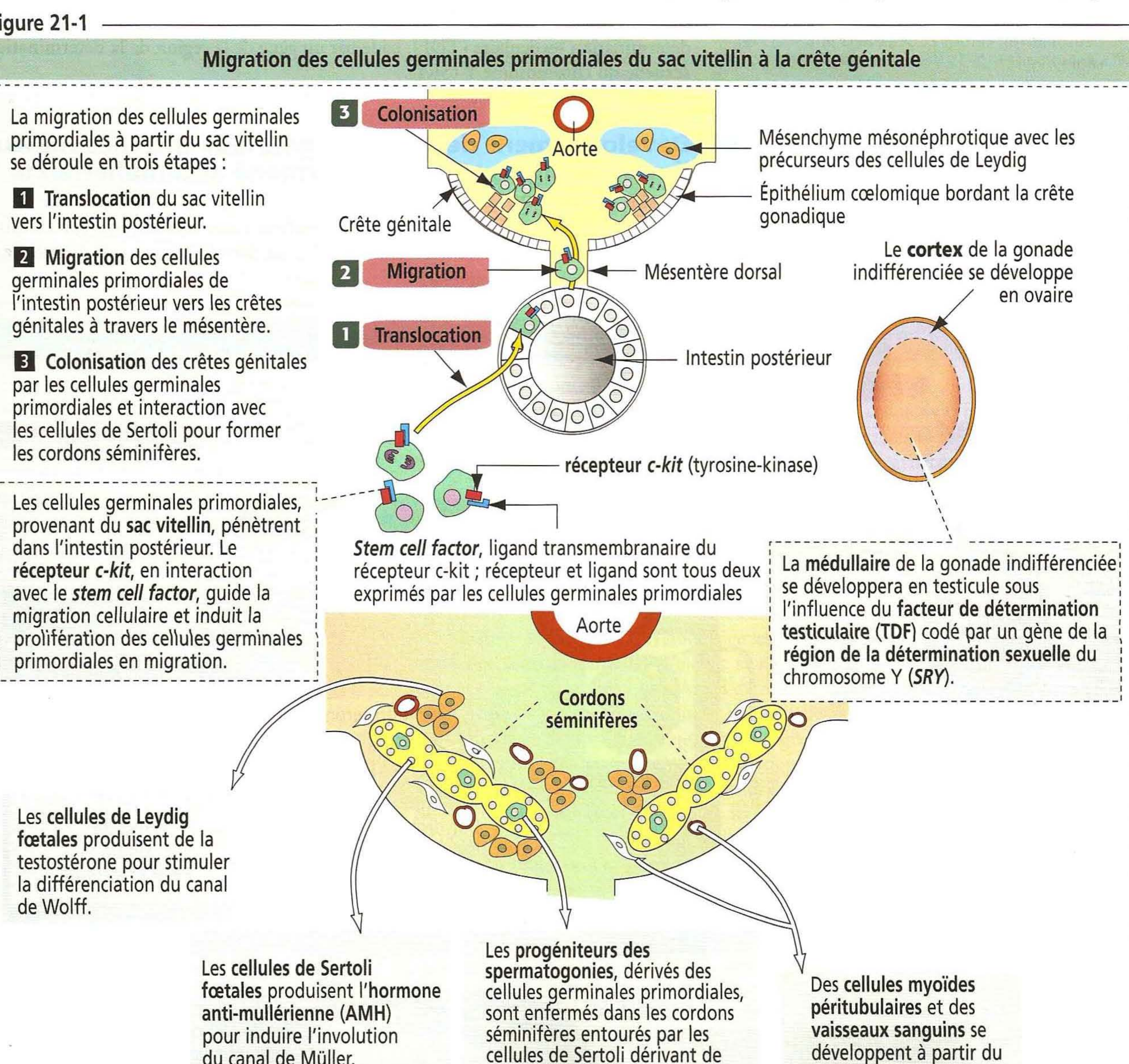
Il est important de garder en mémoire que l'ensemble des précurseurs cellulaires de ces deux types de gamètes est d'**origine extra-embryonnaire**. Les cellules germinales primordiales apparaissent d'abord dans l'endoderme du **sac vitellin** chez le fœtus de 4 semaines (Figure 21-1).

Entre 4 et 6 semaines, environ 10 % des cellules germinales primordiales migrent par **mouvements amœboïdes** du sac vitellin vers l'intestin primitif et de là, vers les côtés droit et gauche de la paroi postérieure du tronc, à travers le mésentère. Ce déplacement peut être suivi par cytochimie puisque la membrane plasmique des cellules germinales primordiales en cours de migration et de prolifération est riche en **phosphatase alcaline**.

La migration et la prolifération des cellules germinales primordiales sont dépendantes de l'interaction entre le **récepteur *c-kit***, une **tyrosine-kinase**, et son ligand

Figure 21-1

Migration des cellules germinales primordiales du sac vitellin à la crête génitale



Développement des organes génitaux internes

En l'**absence d'hormone anti-müllérienne (AMH) produite par les cellules de Sertoli**, les canaux de Müller donnent naissance aux trompes de Fallope (oviductes), au corps et au col utérins et au tiers supérieur du vagin.
En **présence de testostérone produite par les cellules de Leydig**, les canaux de Wolff donnent naissance aux épididymes, aux canaux déférents, aux vésicules séminales et aux canaux éjaculateurs.
En **présence de 5α-réductase, la testostérone est convertie en dihydrotestostérone (DHT)**. La DHT induit la transformation du tubercule génital, du repli génital, du bourrelet génital et du sinus uro-génital en pénis, scrotum et prostate.
En l'**absence de DHT**, le tubercule génital, le repli génital, le bourrelet génital et le sinus uro-génital se transforment en grandes lèvres, petites lèvres, clitoris et deux-tiers inférieurs du vagin.

membranaire cellulaire correspondant, le *stem cell factor*. Le récepteur *c-kit* et le *stem cell factor* sont tous deux produits par les cellules germinales primordiales au cours de leur migration.

L'absence de récepteur *c-kit* ou de *stem cell factor* provoque un déficit en cellules germinales primordiales dans les gonades. L'hématopoïèse et le développement des mélanocytes et des mastocytes dépendent également du récepteur *c-kit* et de son ligand.

Dans la paroi postérieure du tronc, environ 2500 à 5000 cellules germinales primordiales, logées dans le mésenchyme au niveau de la 10e vertèbre dorsale, induisent les cellules du mésonéphros et de l'épithélium cœlomique de revêtement à proliférer pour donner naissance à deux **crêtes génitales**. Des cordons d'épithélium cœlomique colonisent le mésenchyme des crêtes génitales pour former le **cortex externe** et la **médullaire interne** de la gonade indifférenciée.

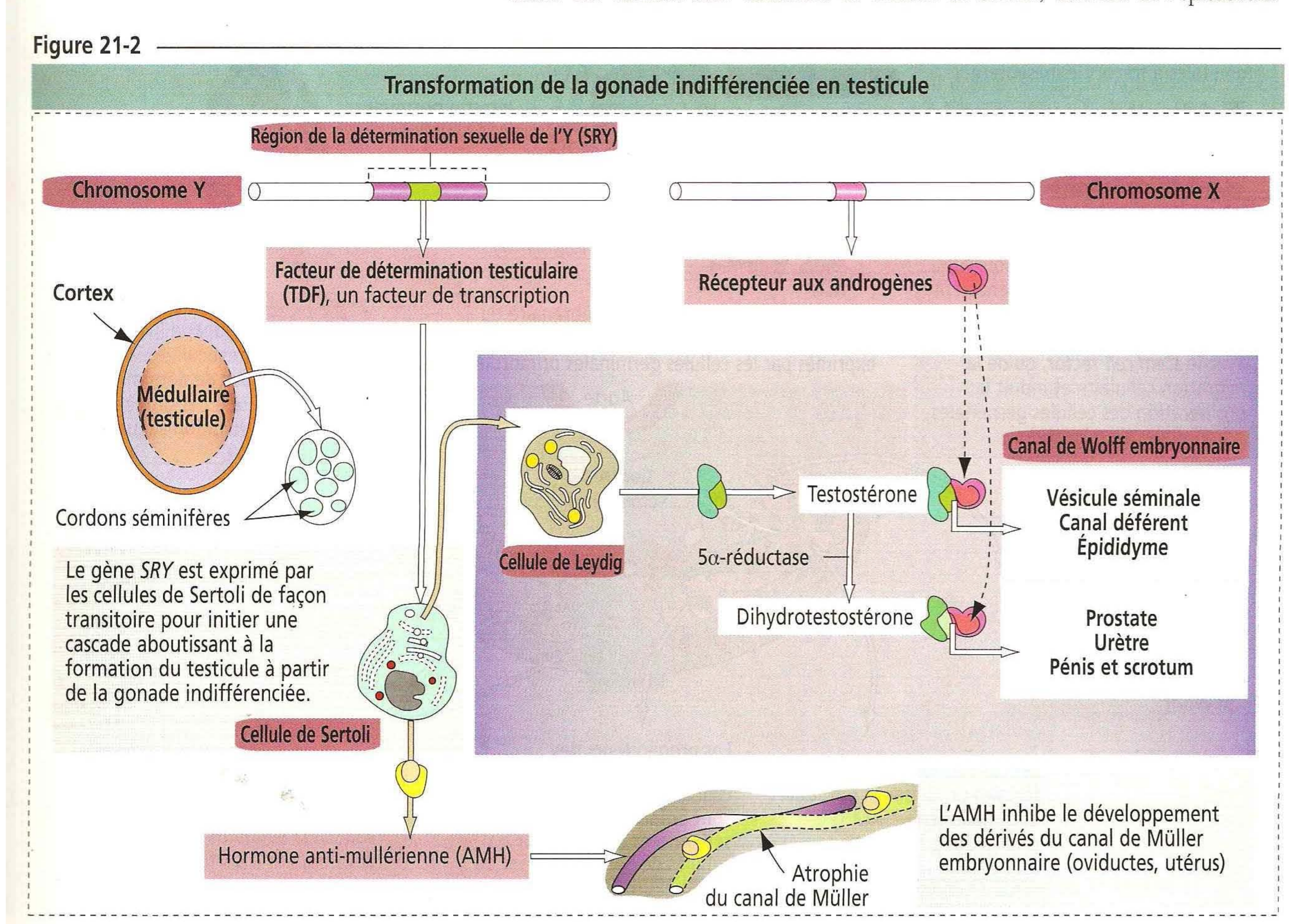
Le facteur de détermination testiculaire contrôle le développement du testicule

Jusqu'à la septième semaine du développement fœtal, il existe un seul type de gonade commun aux deux sexes. C'est le stade « **indifférencié** » du développement gonadique. À partir de ce stade, **chez la femelle, le cortex se transforme en ovaire et la médullaire régresse. Chez le mâle, le cortex régresse et la médullaire se transforme en testicule.** Le développement du testicule est contrôlé par un produit génique, appelé **facteur de détermination testiculaire** (TDF), codé par un gène de la **région de la détermination sexuelle du chromosome Y** (SRY).

Développement des organes génitaux internes masculins et féminins : rôle de l'hormone anti-mullérienne et de la testostérone

Le testicule fœtal est formé des **cordons séminifères** reliés au rete testis par les tubes droits. Les cordons sont constitués de **cellules de Sertoli**, dérivant de l'épithélium

Figure 21-2



cœlomique, et de **spermatogonies**, dérivées des cellules germinales primordiales. Les cordons séminifères sont séparés par des **cellules de Leydig**, provenant du mésenchyme mésonéphrotique. Les cellules de Sertoli fœtales sécrètent l'**hormone anti-mullérienne** (AMH) qui empêche les canaux de Müller de se transformer en tractus utéro-vaginal primitif (Figure 21-2). En l'absence d'AMH, les canaux de Müller persistent et donnent naissance aux organes génitaux internes féminins.

Après 8 semaines de gestation, les cellules de Leydig fœtales produisent de la testostérone, sous le contrôle de la gonadotropine chorionique humaine (hCG) placentaire, puisque l'hypophyse fœtale ne sécrète pas d'hormone lutéinisante (LH).

L'extrémité céphalique du canal de Wolff forme l'épididyme, le canal déférent et le canal éjaculateur. Un diverticule du canal déférent forme la vésicule séminale. La prostate a une double origine : l'épithélium glandulaire se développe à partir de deux excroissances de l'endoderme de l'urètre prostatique ; le tissu de soutien et le muscle lisse de la glande dérivent du mésoderme environnant.

En l'absence d'androgènes, le canal de Wolff régresse et la prostate ne se développe pas. Si des taux élevés d'androgènes sont présents chez le fœtus femelle, les canaux de Wolff et de Müller peuvent persister de façon concomitante.

Migration du testicule

Le **gubernaculum** se développe au pôle inférieur du testicule, traverse obliquement la paroi abdominale et s'attache au bourrelet scrotal. À la 28e semaine, le testicule s'enfonce profondément dans l'anneau inguinal. Le gubernaculum grossit et le testicule descend dans le scrotum. Pour plus de détails, voir le paragraphe consacré à la cryptorchidie (testicule ectopique) dans *le Chapitre 20, Spermatogenèse*.

Application clinique : anomalies génétiques de l'appareil reproducteur masculin

Syndrome de Klinefelter

Le syndrome de Klinefelter s'observe chez les individus masculins possédant un **chromosome X excédentaire** (de caryotype : 47, XXY). Les sujets atteints de ce syndrome : (1) ont un phénotype masculin (présence d'un chromosome Y) ; (2) ont des testicules de petite taille contenant de rares cellules spermatogènes ; (3) ont une concentration élevée d'hormone folliculo-stimulante (FSH) car les cellules de Sertoli fonctionnent anormalement ; et (4) ont des taux bas de testostérone mais **élevés d'œstradiol**. L'excès d'œstradiol peut entraîner une féminisation incluant une **gynécomastie**.

Syndrome d'insensibilité aux androgènes (AIS ; testicule féminisant)

L'AIS résulte d'un déficit total ou partiel du gène contrôlant l'expression du récepteur aux androgènes. Ce gène se situe sur le chromosome X.

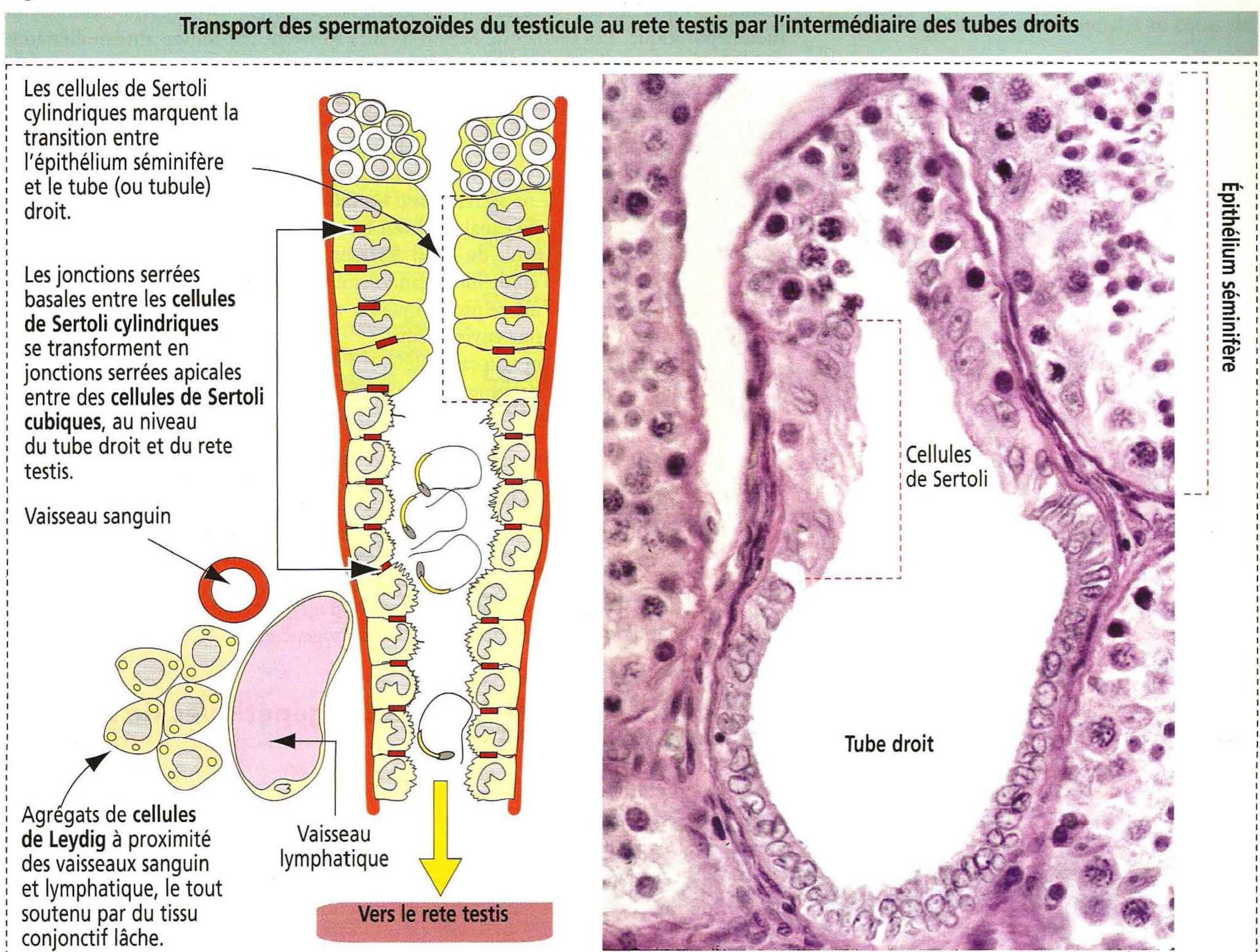
Malgré le caryotype 46,XY, un déficit androgénique fonctionnel entraîne l'absence de développement du canal de Wolff et la régression du canal de Müller, du fait de la présence de testicules, et donc d'AMH dérivée des cellules de Sertoli. Il n'existe pas d'**organes génitaux internes** fonctionnels chez les patients atteints d'AIS : les testicules restent dans l'abdomen (rappelez-vous que les androgènes stimulent la descente du testicule).

Les **organes génitaux externes** se développent comme ceux d'une femme. Les sujets atteints de la forme complète d'AIS ont des lèvres, un clitoris et un court vagin (ces structures ne dérivant pas du canal Müller). Ils sont dépourvus de pilosité axillaire et pubienne (le développement de la pilosité sexuelle est dépendant des androgènes). À la puberté, la production simultanée d'androgènes et d'œstradiol augmente (la production d'œstradiol dérivant de l'aromatisation périphérique des androgènes). Les androgènes ne peuvent inhiber la sécrétion de LH (car un récepteur aux androgènes défectueux empêche l'inhibition par feed-back de la LH) et le taux d'androgènes plasmatiques reste élevé.

Déficit en 5α-réductase

Un déficit de l'activité enzymatique de la 5α-réductase se traduit par une diminution de la formation de dihydrotestostérone (DHT). Les sujets atteints n'ont pas d'anomalies des organes génitaux internes (dont le développement à partir du canal de Wolff est androgène-dépendant) mais sont dépourvus d'organes génitaux externes masculins. Ces enfants mâles sont souvent pris par erreur pour des filles à la naissance.

Figure 21-3



Mode de maturation des spermatozoïdes

Après avoir été transportés dans le rete testis à travers un tube de connexion appelé **tube** ou **tubule droit**, les spermatozoïdes pénètrent dans les **canaux efférents** (Figure 21-3). Les canaux efférents relient le rete testis au segment initial du canal épididymaire, un canal irrégulièrement pelotonné s'étendant jusqu'au **canal déférent**.

Les **tubes droits** sont situés dans le médiastin du testicule ou corps d'Highmore. Ils sont bordés par un **épithélium cubique simple** possédant des caractères structuraux identiques à ceux des cellules de Sertoli, hormis le fait que les jonctions serrées se trouvent à présent au niveau du **domaine apical** et non plus du domaine basal. On n'observe pas de cellules spermatogènes.

Le **rete testis** est constitué de canaux irrégulièrement anastomosés situés à l'intérieur du médiastin du testicule (Figure 21-4). Ces canaux sont bordés d'un **épithélium cubique simple**. Leur paroi, formée de fibroblastes et de cellules myoïdes, est entourée de canaux lymphatiques et de vaisseaux sanguins de gros calibre associés à de volumineux amas de cellules de Leydig.

Les **canaux efférents** sont revêtus d'un **épithélium cylindrique** comprenant des **cellules principales munies de stéréocils** — dont le rôle est de réabsorber le fluide à partir de la lumière — et de **cellules ciliées** contribuant au transport des **spermatozoïdes non mobiles** jusqu'à l'épididyme. **L'épithélium possède un contour festonné caractéristique permettant d'identifier les canaux efférents** (voir Figure 21-4). Une fine couche circulaire de **cellules musculaires lisses** soutient l'épithélium et sa lame basale.

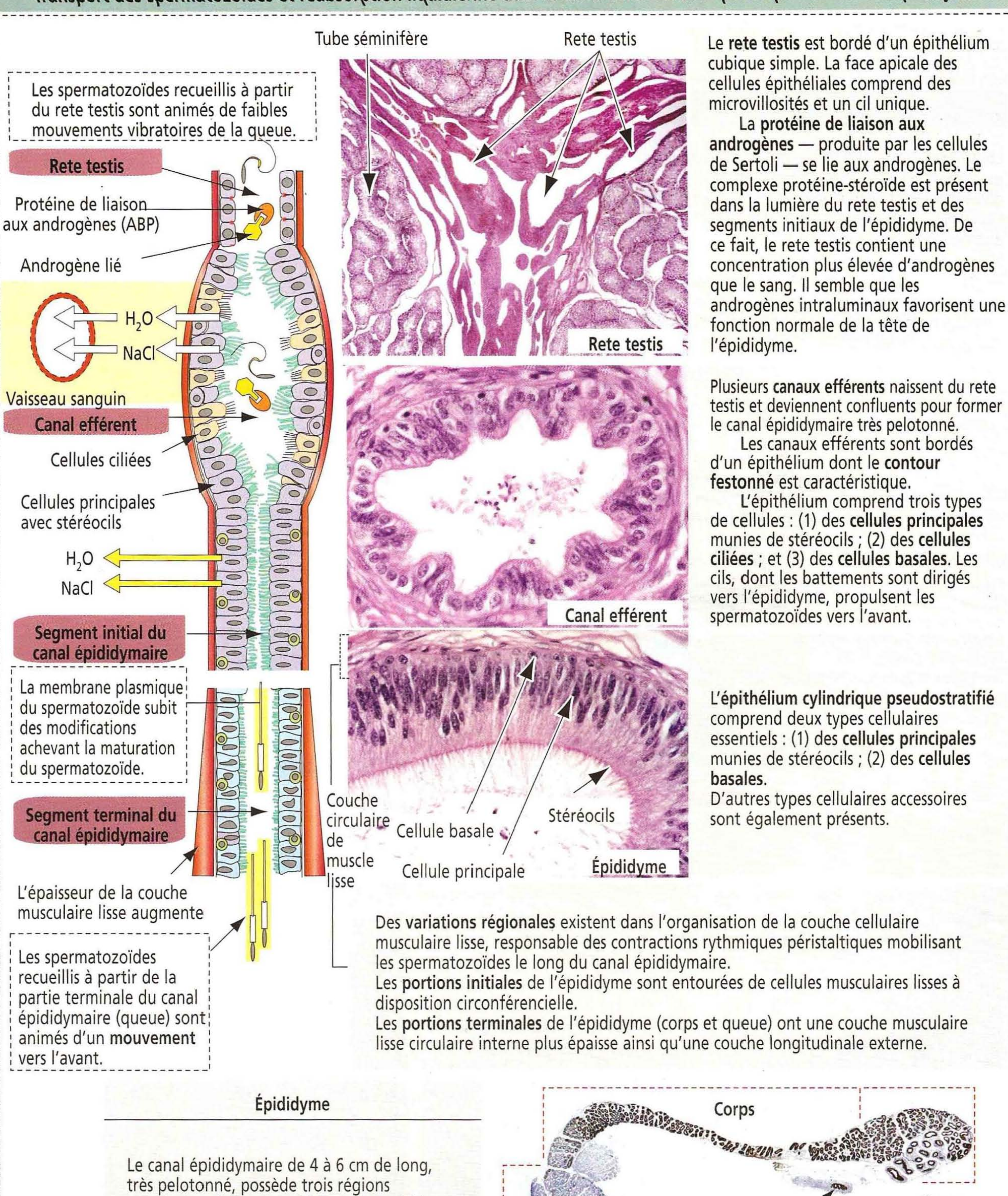
L'**épididyme** est un canal très pelotonné (de 4 à 6 cm de long) où se déroule la maturation des spermatozoïdes (acquisition de leur **mobilité vers l'avant** essentielle à leur **fonction de fécondation**).

Le canal épididymaire est subdivisé en trois segments principaux : (1) la **tête**, (2) le **corps** et la **queue** (Figure 21-4).

L'épithélium est de type **cylindrique pseudostratifié** et les cellules sont munies de longs stéréocils ramifiés. L'épithélium comprend deux principaux types cellulaires (Figure 21-5) :

Figure 21-4

Transport des spermatozoïdes et réabsorption liquidienne dans le canal efférent et la partie proximale de l'épididyme



Le **rete testis** est bordé d'un épithélium cubique simple. La face apicale des cellules épithéliales comprend des microvillosités et un cil unique.

La **protéine de liaison aux androgènes** — produite par les cellules de Sertoli — se lie aux androgènes. Le complexe protéine-stéroïde est présent dans la lumière du rete testis et des segments initiaux de l'épididyme. De ce fait, le rete testis contient une concentration plus élevée d'androgènes que le sang. Il semble que les androgènes intraluminaux favorisent une fonction normale de la tête de l'épididyme.

Plusieurs **canaux efférents** naissent du rete testis et deviennent confluents pour former le canal épididymaire très pelotonné.

Les canaux efférents sont bordés d'un épithélium dont le **contour festonné** est caractéristique.

L'épithélium comprend trois types de cellules : (1) des **cellules principales** munies de stéréocils ; (2) des **cellules ciliées** ; et (3) des **cellules basales.** Les cils, dont les battements sont dirigés vers l'épididyme, propulsent les spermatozoïdes vers l'avant.

L'épithélium cylindrique pseudostratifié comprend deux types cellulaires essentiels : (1) des **cellules principales** munies de stéréocils ; (2) des **cellules basales.**
D'autres types cellulaires accessoires sont également présents.

Des **variations régionales** existent dans l'organisation de la couche cellulaire musculaire lisse, responsable des contractions rythmiques péristaltiques mobilisant les spermatozoïdes le long du canal épididymaire.
Les **portions initiales** de l'épididyme sont entourées de cellules musculaires lisses à disposition circonférencielle.
Les **portions terminales** de l'épididyme (corps et queue) ont une couche musculaire lisse circulaire interne plus épaisse ainsi qu'une couche longitudinale externe.

Épididyme

Le canal épididymaire de 4 à 6 cm de long, très pelotonné, possède trois régions principales : (1) la **tête,** (2) le **corps** et (3) la **queue**. Cette dernière est en continuité avec le **canal déférent**.

1. Des **cellules principales** cylindriques, s'étendant de la lumière jusqu'à la lame basale. Le domaine apical des cellules principales est hérissé de stéréocils ramifiés et contient un appareil de Golgi bien développé, des lysosomes et des vésicules.

2. Des **cellules basales**, de forme **pyramidale**, associées à la lame basale. Les cellules basales sont considérées comme les précurseurs indifférenciés des cellules principales.

On trouve également d'autres types de cellules comme les **cellules apicales**, riches en mitochondries, prédominant au niveau de la tête de l'épididyme, et les **cellules claires**,

Figure 21-5

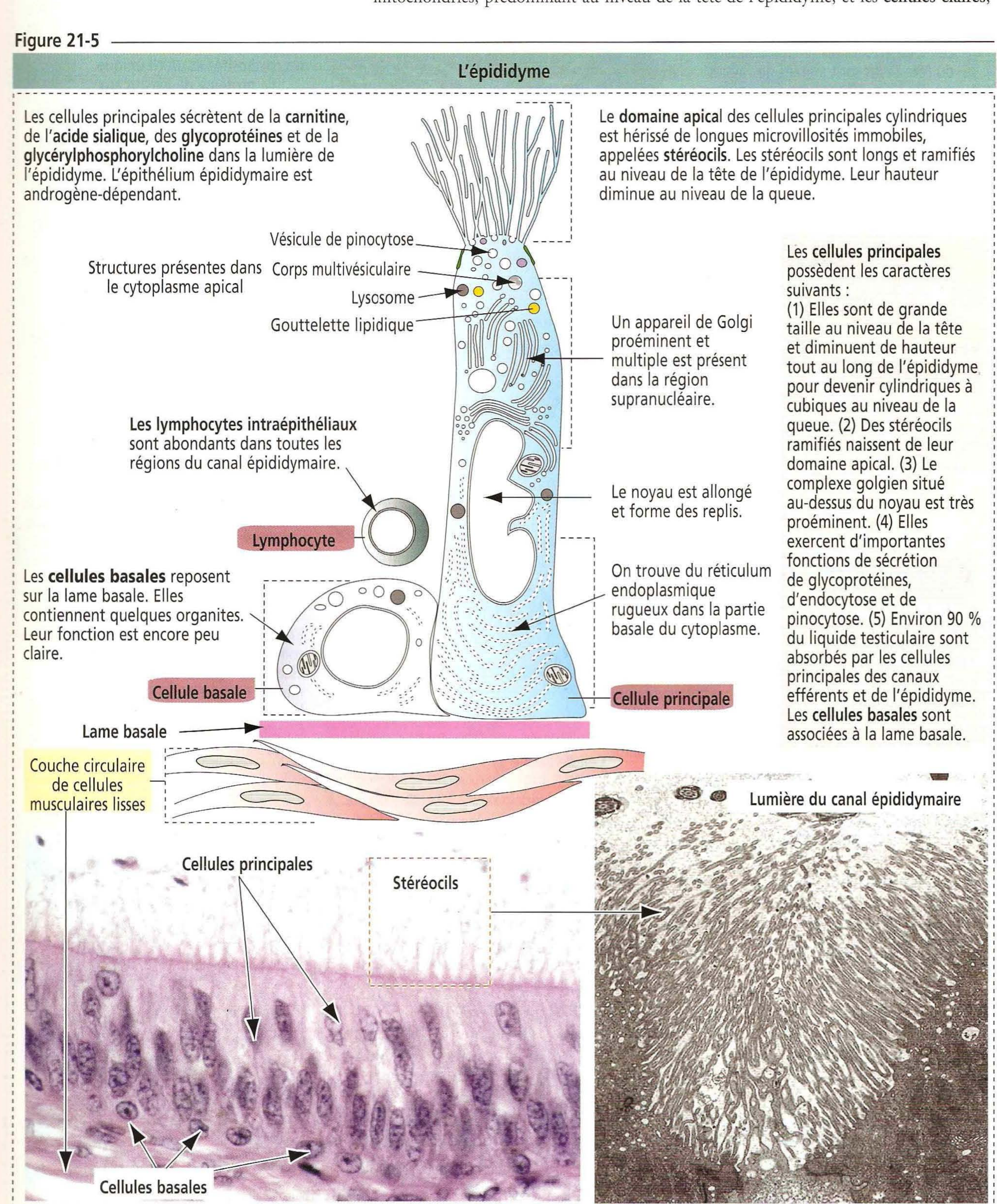
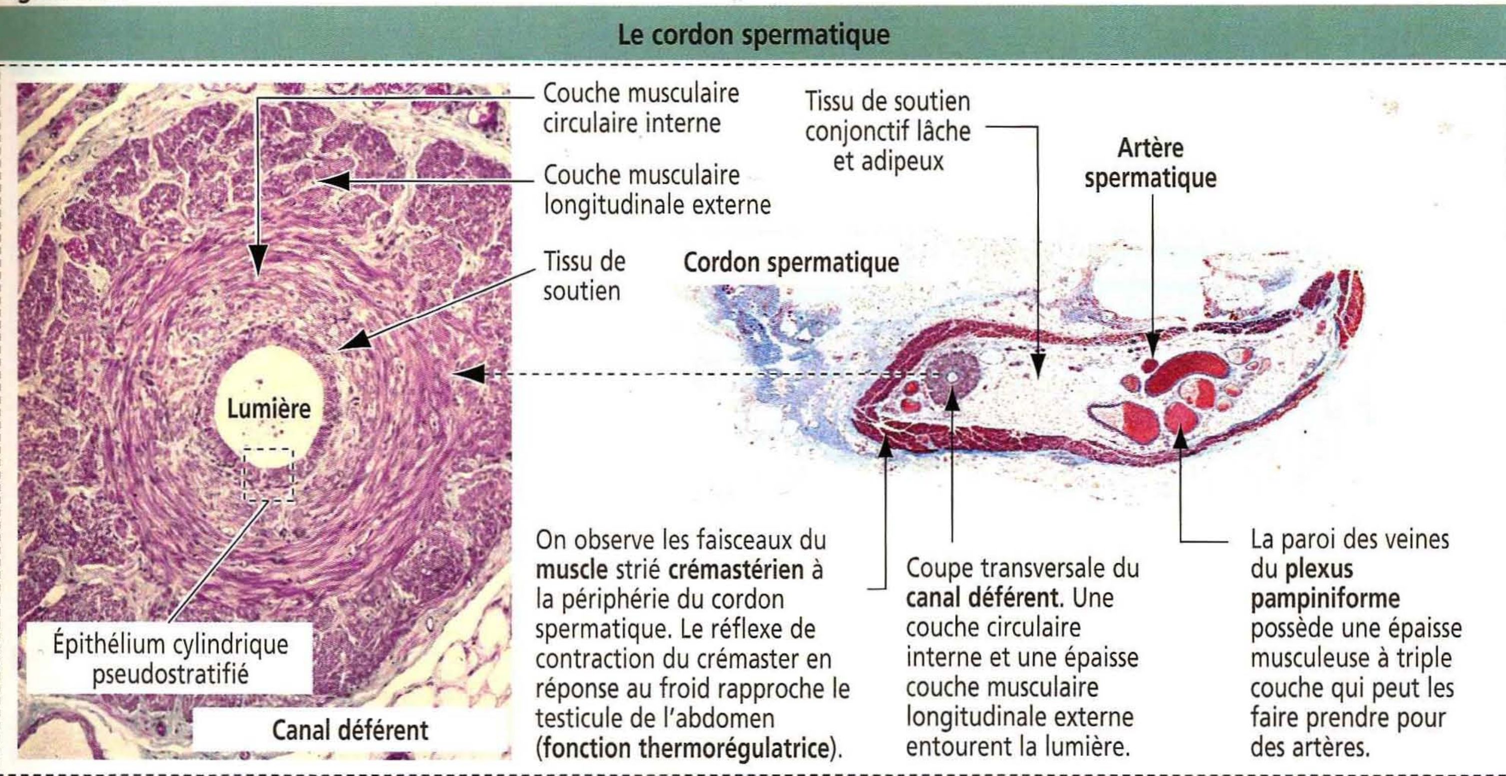


Figure 21-6



Ce qu'il faut retenir sur le canal épididymaire

L'épididyme exerce trois fonctions principales :
1. La **maturation des spermatozoïdes**. Les spermatozoïdes prélevés au niveau de la tête de l'épididyme n'ont aucun pouvoir fécondant. Ce dernier est acquis entre le corps et la queue de l'épididyme.
La maturation des spermatozoïdes inclut :
   a. une stabilisation de la chromatine condensée ;
   b. des modifications de la charge superficielle de la membrane plasmique ;
   c. une acquisition, par les spermatozoïdes, de nouvelles protéines de surface.
2. Le **stockage des spermatozoïdes** jusqu'à leur éjaculation.
3. Le **transport des spermatozoïdes** par péristaltisme vers la région de stockage représentée par la queue de l'épididyme. La maturation épididymaire des spermatozoïdes dure de 2 à 12 jours.

plus nombreuses au niveau de la queue. Des **lymphocytes intraépithéliaux** sont disséminés au sein de l'épididyme. Ils pourraient représenter un élément important de la barrière immunitaire épididymaire.

La **hauteur de l'épithélium** varie en fonction du segment épididymaire considéré. L'épithélium est **plus haut dans la région de la tête** et **plus bas dans celle de la queue**. En revanche, le calibre de l'épididyme est étroit au niveau de la tête et plus large au niveau de la queue.

Une **couche de muscle lisse circulaire interne**, dont l'épaisseur augmente de la tête vers la queue, et une **couche longitudinale externe**, visible à partir du corps, entourent l'épithélium et la lame basale. La couche musculaire est animée de **mouvements péristaltiques** facilitant le transport des spermatozoïdes le long du canal épididymaire.

Dans le **cordon spermatique**, le **canal déférent** possède les caractères suivants : (1) un épithélium de revêtement de type cylindrique pseudostratifié en continuité avec celui de l'épididyme et (2) une paroi musculaire constituée de deux **couches** longitudinales **interne** et **externe** séparées par une **couche circulaire intermédiaire**.

Outre les composants du canal déférent, le cordon spermatique contient les éléments suivants (Figure 21-6) : (1) le **muscle crémastérien**, (2) l'**artère spermatique** et (3) les **veines du plexus pampiniforme**.

Une portion dilatée du canal déférent, appelée **ampoule**, rejoint directement la prostate. Son extrémité distale reçoit le canal de la vésicule séminale, formant le **canal éjaculateur** qui traverse la prostate pour se jeter dans l'urètre prostatique au niveau du veru montanum.

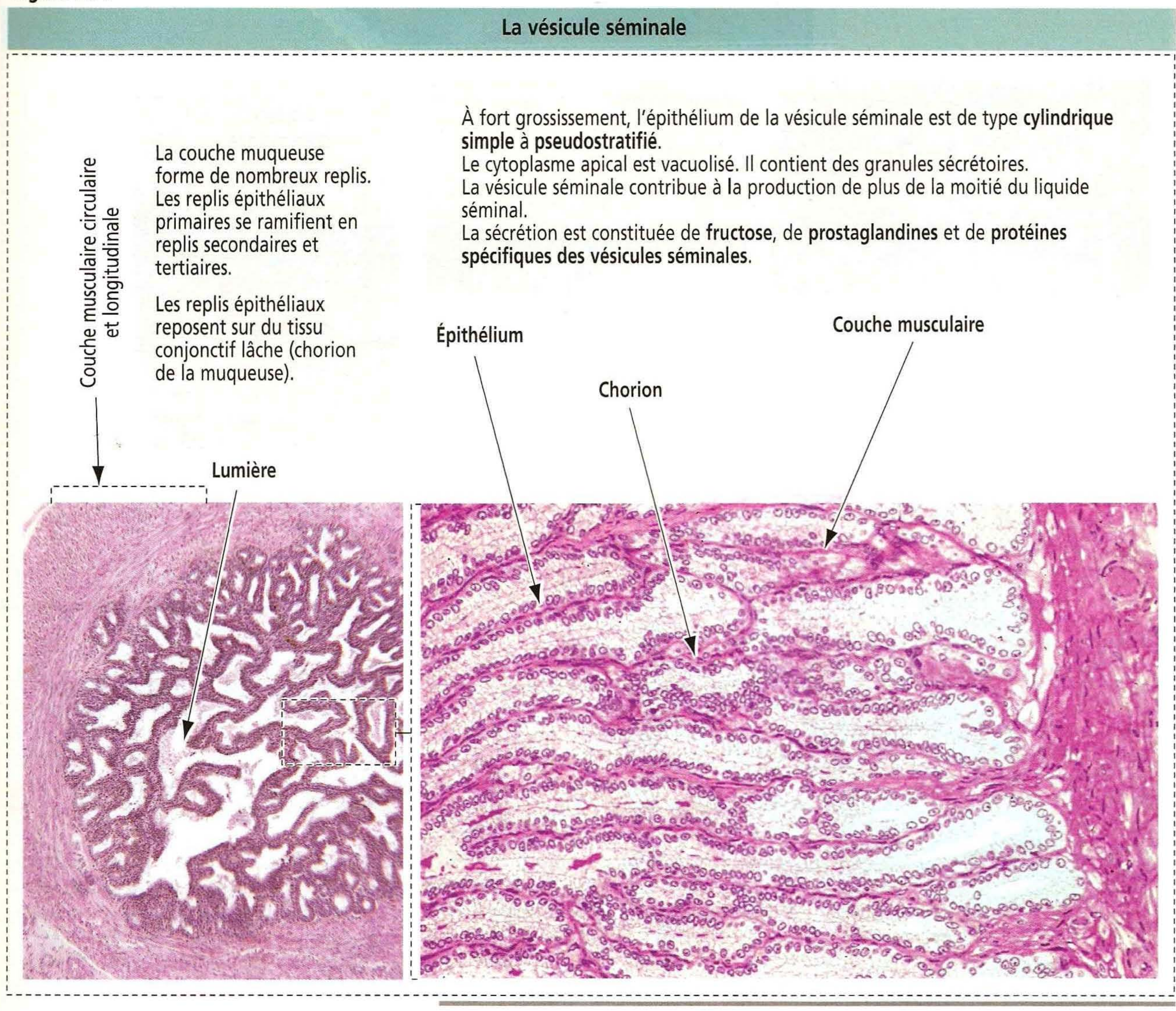
Glandes génitales accessoires

Les glandes génitales accessoires de l'appareil reproducteur masculin incluent les **vésicules séminales**, la **glande prostatique** et les **glandes bulbo-urétrales de Cowper**. Les vésicules séminales et la prostate produisent la plus grande partie du fluide séminal et leur fonction est régulée par des androgènes (testostérone et DHT).

Vésicules séminales

Les vésicules séminales sont des organes dépendant des androgènes. Chaque vésicule séminale comprend trois composants (Figure 21-7) : (1) une **couche externe de tissu conjonctif**, (2) une **couche musculaire lisse circulaire et longitudinale intermédiaire** et (3) une **muqueuse interne formant des replis** bordée d'un **épithélium cubique simple à cylindrique pseudostratifié**.

Figure 21-7



Les cellules épithéliales contiennent un appareil de Golgi volumineux dont les vésicules contiennent des **grains de sécrétion**. Les vésicules séminales sécrètent un fluide visqueux riche en **fructose** et produisent environ 50 à 70 % du liquide séminal chez l'homme. Le fructose est la principale source d'énergie des spermatozoïdes éjaculés. Le canal excréteur de chaque vésicule séminale pénètre dans la prostate après avoir rejoint le canal déférent pour former le canal éjaculateur (Figure 21-8).

Prostate

La prostate est la plus volumineuse des glandes génitales accessoires. Elle est constituée de 30 à 50 **glandes tubulo-alvéolaires** ramifiées qui déversent leur contenu dans l'**urètre prostatique** par l'intermédiaire de longs canaux excréteurs.

Les glandes prostatiques se répartissent en trois régions (Figure 21-9) : (1) des **glandes muqueuses péri-urétrales**, (2) des **glandes sous-muqueuses péri-urétrales** et (3) des **glandes composées périphériques** appelées **glandes principales**.

Ces glandes sont bordées d'un **épithélium cylindrique simple** ou **pseudostratifié** (Figure 21-10). Dans leur lumière, on observe des **concrétions prostatiques** (**corps amylacés**) riches en glycoprotéines et, parfois, sites d'un **dépôt de calcium**. Les cellules contiennent un réticulum endoplasmique rugueux et un appareil de Golgi bien développés. Les produits de sécrétion incluent de la **phosphatase acide prostatique**, de l'**antigène spécifique de la prostate**, de l'**amylase** et de la **fibrinolysine**.

Figure 21-8

Les canaux éjaculateurs

Le canal de la vésicule séminale traverse la capsule prostatique et rejoint le canal déférent homolatéral pour former le **canal éjaculateur**. Le canal éjaculateur s'ouvre dans la paroi postérieure de l'urètre prostatique. La paroi des canaux éjaculateurs, plissée, est bordée par un **épithélium cylindrique simple** et entourée de tissu conjonctif et de faisceaux de muscle lisse.

Canal déférent
Vésicule séminale
Canaux éjaculateurs
Ampoule du canal déférent
Urètre prostatique
Urètre

Application clinique : hyperplasie prostatique bénigne et cancer de la prostate

Les glandes prostatiques muqueuses et sous-muqueuses de l'homme de plus de 50 ans subissent une **hyperplasie nodulaire** (**hyperplasie prostatique bénigne**, **HPB**, n. d.t. :ou adénome ; voir Figure 21-9).

L'hyperplasie nodulaire est à l'origine :

1. d'une difficulté à uriner (dysurie) et d'une obstruction urinaire provoquée par la compression de l'urètre prostatique par les nodules en développement ;

2. d'une rétention d'urine dans la vessie ou de l'incapacité à vider la vessie complètement. La possibilité d'infections aboutit à une inflammation de la vessie (**cystite**) et à une infection rénale (**pyélonéphrite**). Une rétention d'urine aiguë et prolongée peut nécessiter la pose d'un cathéter sus-pubien en urgence.

L'HPB est provoquée par la **dihydrotestostérone** (DHT), un métabolite de la testostérone (Figure 21-11). La **5α-réductase**, principalement présente dans les cellules du tissu de soutien de la prostate, convertit la testostérone en DHT. La DHT se fixe sur les récepteurs androgéniques du cytoplasme et du noyau pour induire l'expression de **facteurs de croissance** mitogènes pour les cellules épithéliales et les cellules de soutien prostatiques. Les inhibiteurs de la 5α-réductase réduisent la production de DHT, diminuent l'hyperplasie nodulaire péri-urétrale et suppriment l'obstruction urinaire.

Le **carcinome prostatique** naît davantage des glandes prostatiques principales que de l'urètre. On n'observe pas de signes urinaires au stade précoce et la croissance tumorale est souvent détectée par la palpation digitale de la prostate (n. d. t. : toucher rectal), sur un taux sérique élevé d'**antigène spécifique de la prostate** (PSA) ou a posteriori en cas de douleurs vertébrales dues à des **métastases** osseuses. La **biopsie** transpérinéale ou transrectale est nécessaire pour confirmer le diagnostic clinique.

Comme dans l'HPB, les androgènes jouent également un rôle dans le développement du carcinome prostatique. La croissance tumorale peut être contrôlée par une **orchidectomie** (ablation chirurgicale des testicules, source principale d'androgènes). La chirurgie et la radiothérapie sont utilisées pour traiter les tumeurs localisées.

Figure 21-9

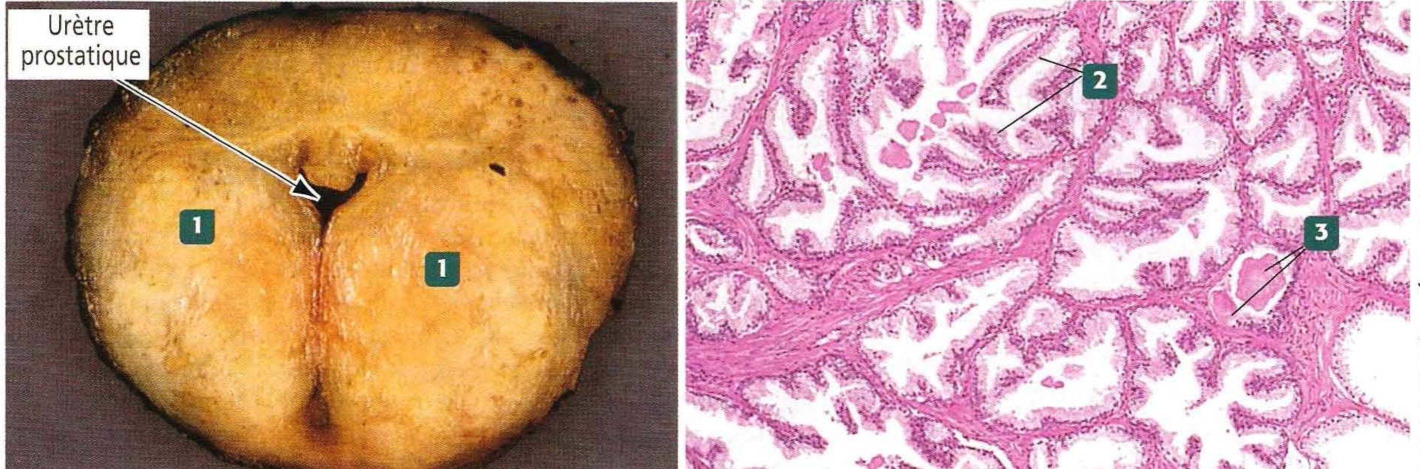
La prostate

Urètre prostatique
Glandes muqueuses
Crête urétrale
Canal éjaculateur
Glandes sous-muqueuses
Capsule
Glandes prostatiques principales
Tissu de soutien fibromusculaire

Glandes muqueuses
Lieu d'origine de l'hyperplasie prostatique bénigne (HPB)
Urètre prostatique
Glandes sous-muqueuses
Tissu de soutien fibromusculaire
Glandes prostatiques principales
Lieu d'origine du carcinome prostatique

Deux marqueurs biologiques sont utilisés dans le diagnostic et la surveillance du traitement du carcinome de la prostate : (1) la **phosphatase acide prostatique** et (2) l'**antigène spécifique de la prostate** (PSA).

Hyperplasie prostatique bénigne



1 Dans l'HPB, des nodules se forment dans la région péri-urétrale de la prostate. Des nodules volumineux peuvent comprimer l'urètre prostatique aboutissant à une obstruction urinaire. **2** Histologiquement, les glandes prostatiques sont hypertrophiées et le revêtement épithélial forme des replis. **3** On observe des corps amylacés dans la lumière glandulaire.
La **dihydrotestostérone** (DHT), dérivée de la testostérone par l'action de la 5α-réductase, agit à la fois sur les cellules du tissu de soutien et de l'épithélium glandulaire pour induire la formation des nodules prostatiques.
Du fait de la présence de 5α-réductase dans les cellules de soutien, ces dernières ont un rôle central dans la production de DHT et le développement d'une HPB.

Illustrations du bas tirées de : Damjanov I, Linder J : Pathology, St.Louis, Mosby, 2000.

Figure 21-10

Glande tubulo-alvéolaire prostatique

La prostate est un organe musculaire et glandulaire. Elle est constituée de trois groupes de glandes : (1) des **glandes muqueuses péri-urétrales** ; (2) des **glandes sous-muqueuses péri-urétrales**, reliées à l'urètre par de courts canaux ; et (3) des **glandes prostatiques principales**, périphériques. Environ 30 à 50 glandes tubulo-alvéolaires s'ouvrent directement dans l'urètre prostatique par l'intermédiaire de 15 à 30 longs canaux se terminant sur les côtés de la crête urétrale.

L'épithélium des glandes prostatiques principales, de type **cylindrique simple à pseudostratifié**, s'organise en replis reposant sur un chorion. Leur lumière peut contenir des **corps amylacés**, structures condensées riches en glycoprotéines et en fragments cellulaires, ayant tendance à se calcifier avec l'âge.

La sécrétion de la prostate est acide (pH 6,5). Elle contient de la **fibrinolysine** dont le rôle est de liquéfier le sperme. Le liquide prostatique sécrété dans le sperme contient de fortes concentrations d'**acide citrique**, de **zinc**, d'**amylase**, d'**antigène spécifique de la prostate** et de **phosphatase acide**.

L'épithélium prostatique est sous la dépendance des androgènes.



L'urètre masculin et féminin

Chez l'**homme**, l'urètre mesure 20 cm de long et comprend trois segments :

1. L'**urètre prostatique**, qui reçoit les canaux éjaculateurs et les canaux prostatiques.
2. L'**urètre membraneux**, le segment le plus court.
3. L'**urètre pénien** dans lequel se jettent les canaux des glandes bulbo-urétrales (Figure 21-12).

L'épithélium de l'urètre prostatique est de type **transitionnel** (**urothélium**). Il se transforme en un épithélium cylindrique pseudostratifié à stratifié au niveau de l'urètre

Figure 21-11

Interaction cellule épithéliale prostatique-cellule du tissu de soutien

Du fait de leur contenu en 5α-réductase — absente des cellules épithéliales — les cellules du tissu de soutien prostatique sont la principale source de dihydrotestostérone (DHT) pour les cellules épithéliales prostatiques adjacentes.

1 La DHT agit selon un mécanisme paracrine sur les cellules épithéliales prostatiques.

2 La DHT stimule la production de **facteurs de croissance mitogènes** pour stimuler la prolifération des cellules du tissu de soutien et des cellules épithéliales.

3 Un traitement par des **inhibiteurs** de la 5α-réductase réduit la production de DHT, la synthèse de facteurs de croissance mitogènes et diminue l'importance de l'hyperplasie nodulaire et de l'obstruction urinaire.

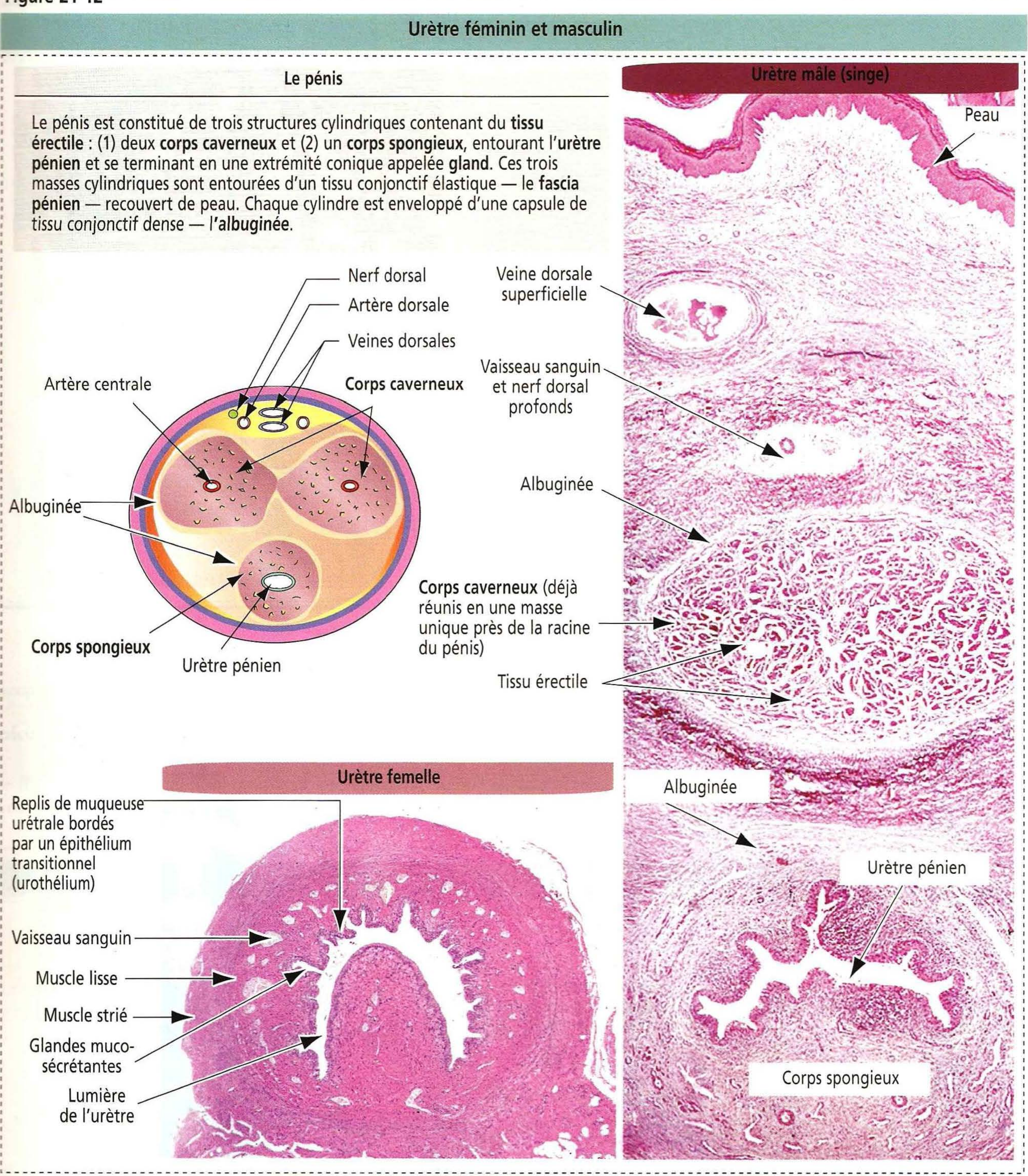
Testostérone
DHT
Les inhibiteurs de la 5α-réductase diminuent la production de DHT
3
5α-réductase
DHT
1
Récepteur
Récepteur du facteur de croissance
Noyau
Cellule du tissu de soutien prostatique
Cellule épithéliale prostatique
Facteur de croissance
2
Facteur de croissance

Figure 21-12

Urètre féminin et masculin

Le pénis

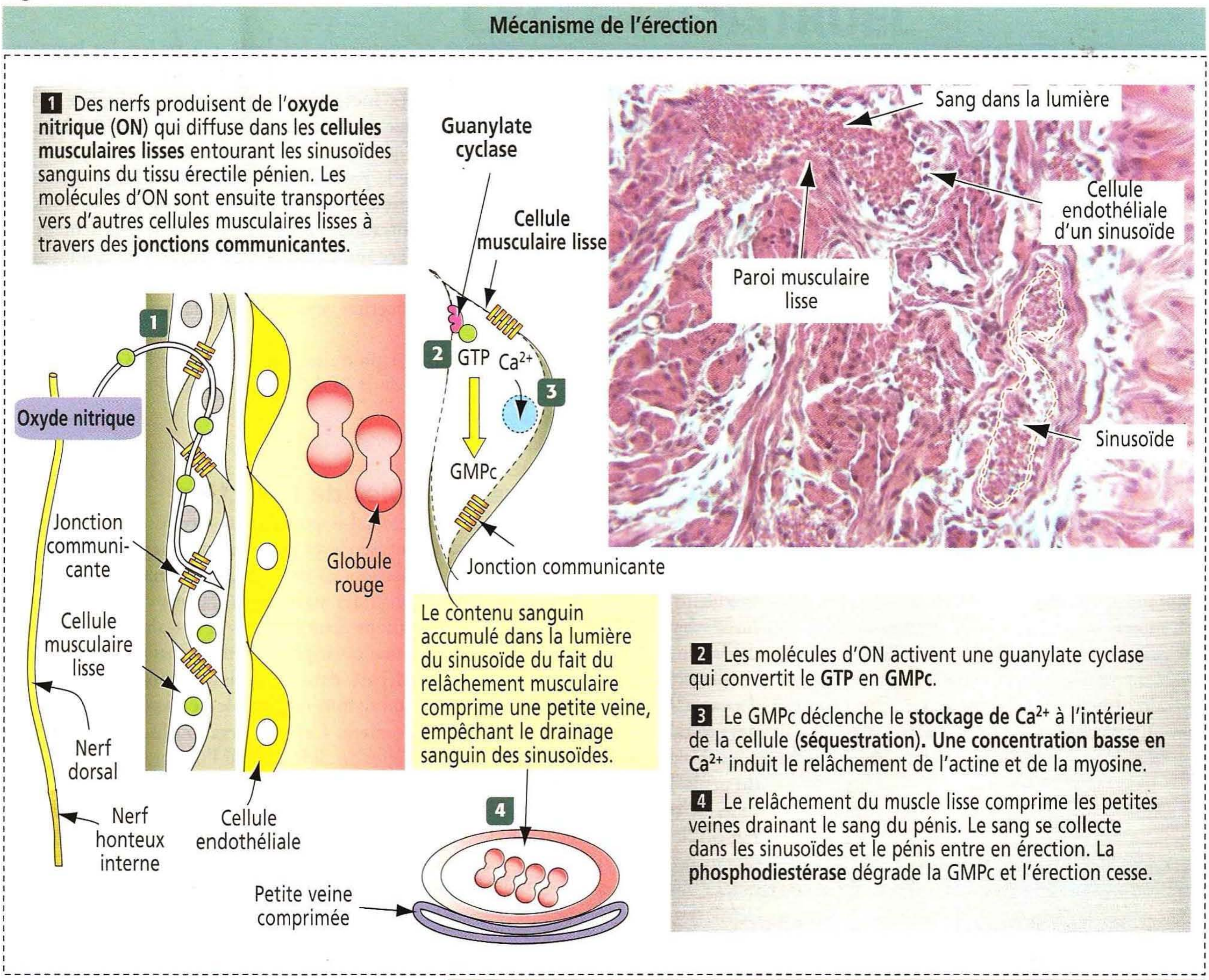
Le pénis est constitué de trois structures cylindriques contenant du **tissu érectile** : (1) deux **corps caverneux** et (2) un **corps spongieux**, entourant l'**urètre pénien** et se terminant en une extrémité conique appelée **gland**. Ces trois masses cylindriques sont entourées d'un tissu conjonctif élastique — le **fascia pénien** — recouvert de peau. Chaque cylindre est enveloppé d'une capsule de tissu conjonctif dense — l'***albuginée***.



membraneux et pénien. La **couche musculaire** de l'urètre membraneux est constituée d'un sphincter musculaire lisse (involontaire) et d'un sphincter musculaire strié (volontaire). Elle contrôle le passage de l'urine ou du sperme.

Chez la **femme**, l'urètre, qui mesure 4 cm de long, est bordé par un **épithélium transitionnel** devenant cylindrique pseudostratifié et pavimenteux stratifié non kératinisé près du méat urétral. La muqueuse contient des glandes muco-sécrétantes (voir Figure 21-12). Une couche interne de muscle lisse est entourée d'une couche circulaire de muscle strié qui obstrue l'urètre lorsqu'elle se contracte.

Figure 21-13



Glandes bulbo-urétrales

Les glandes bulbo-urétrales (de Cowper) sont bordées d'un épithélium muco-sécrétant. La sécrétion, contenant de grandes quantités de **galactose** et un peu d'**acide sialique**, est déversée dans l'**urètre pénien**. Cette sécrétion exerce un **rôle de lubrification** et précède l'émission de sperme le long de l'urètre pénien.

Le pénis

Le pénis est constitué de trois masses cylindriques de **tissu érectile** (voir Figure 21-12) : les **corps caverneux** droit et gauche et le **corps spongieux** ventral, traversé par l'urètre pénien. Ces trois cylindres convergent pour former le fût du pénis. L'extrémité distale du corps spongieux correspond au **gland**.

Les corps caverneux et le corps spongieux contiennent des espaces sanguins irréguliers communicants, ou sinusoïdes, irrigués par une artère et drainés par des canaux veineux. Au cours de l'érection, du sang artériel emplit les sinusoïdes, qui grossissent et compriment les canaux veineux de drainage.

Deux substances chimiques contrôlent l'érection : l'**oxyde nitrique** et la **phosphodiestérase** (Figure 21-13).

1. Une stimulation sexuelle, relayée par le cortex cérébral et l'hypothalamus, et transportée vers le bas par la moelle épinière jusqu'aux nerfs péniens autonomes,

provoque la production d'**oxyde nitrique** par les ramifications du **nerf dorsal**, terminaison du nerf honteux interne.

Les molécules d'oxyde nitrique se propagent rapidement à travers les **jonctions communicantes** des **cellules musculaires lisses** entourant les sinusoïdes sanguins. À l'intérieur des cellules musculaires lisses, les molécules d'oxyde nitrique induisent une **guanylate-cyclase** à produire du **guanosine monophosphate cyclique** (GMPc) **à partir de guanosine triphosphate** (GTP).

Le GMPc entraîne le **relâchement de la paroi cellulaire musculaire lisse** entourant les sinusoïdes en provoquant la **séquestration de Ca^{2+} à l'intérieur des sites de stockage intracellulaires. L'abaissement des concentrations en Ca^{2+}** détermine le relâchement des cellules musculaires lisses, aboutissant à l'accumulation de sang dans les sinusoïdes grâce au flux rapide de sang artériel des artères dorsale et caverneuse (voir Figure 21-12). Les sinusoïdes gorgés de sang compriment les petites veines drainant le sang du pénis et une érection se produit.

2. De la **phosphodiestérase** (PDE) est produite pour neutraliser le GMPc et faire cesser l'érection. Si l'on bloque l'activité de la PDE, le taux de GMPc reste élevé et le pénis reste en érection.

Application clinique : troubles de l'érection

Les facteurs affectant la voie cortex cérébral-hypothalamus-moelle épinière-système nerveux autonome et des maladies cardiovasculaires peuvent entraîner des troubles de l'érection. Un traumatisme crânien et des lésions de la moelle épinière, un accident vasculaire cérébral, la maladie de Parkinson et des maladies de système comme le diabète ou la sclérose en plaques, altèrent les fonctions neurologiques et entraînent des troubles de l'érection. De plus, l'anxiété peut être une cause primaire d'anomalie de l'érection.

Le sildénafil (Viagra®) fut testé, au départ, dans l'insuffisance cardiaque. Au cours d'essais cliniques, on remarqua qu'un nombre non négligeable de patients présentaient des érections après avoir absorbé le médicament. Cette observation fut à l'origine d'un essai clinique indépendant pour évaluer l'effet du sildénafil sur l'impuissance. Au niveau du pénis, le sildénafil bloque une phosphodiestérase spécifique présente dans les cellules musculaires lisses et, par ce mécanisme, inhibe la dégradation du GMPc. Une concentration élevée en GMPc induit le Ca^{2+} à gagner ses zones de stockage intracellulaires ainsi que le relâchement des cellules musculaires lisses périsinusoïdales.

Le Sildénafil peut provoquer des effets secondaires dose-dépendants comme un flush facial, des troubles gastro-intestinaux, des céphalées et une sensation de « voir en bleu ».

22. DÉVELOPPEMENT DU FOLLICULE OVARIEN ET CYCLE MENSTRUEL

Développement de l'appareil reproducteur féminin

Le **stade** initial **indifférencié** est une caractéristique importante du développement des appareils reproducteurs masculin et féminin. L'étude des différentes étapes se succédant à partir du stade indifférencié jusqu'au stade complètement mature permet de comprendre les anomalies structurales que l'on observe parfois. L'appareil reproducteur féminin comprend les **ovaires**, plusieurs **segments canalaires** (**trompes**, **utérus** et **vagin**) et les **organes génitaux externes** (**grandes** et **petites lèvres**, et **clitoris**). Le développement de ces constituants est résumé dans les paragraphes qui suivent.

Développement de l'ovaire

Comme nous l'avons vu dans le Chapitre 21, Transport et maturation des spermatozoïdes, la **région corticale** de la gonade primitive se transforme en ovaire. La région corticale de la **gonade indifférenciée** contient au départ les **cordons sexuels primaires** qui s'étendent dans le mésenchyme à partir de l'**épithélium cœlomique** (cinquième semaine de développement).

Une semaine plus tard, les cellules des cordons sexuels primaires dégénèrent et sont remplacées par les **cordons sexuels secondaires** qui entourent isolément chaque **ovogonie** (Figure 22-1).

Les ovogonies résultent de la division mitotique de **cellules germinales primordiales** migrantes dérivées du sac vitellin. Ces cellules germinales primordiales contiennent deux chromosomes X. Le **facteur de détermination testiculaire** (TDF), codé par le gène *SRY*, situé dans la **région de détermination sexuelle du chromosome Y**, est évidemment absent.

Dans l'ovaire fœtal, les ovogonies entrent en prophase de méiose I pour devenir des **ovocytes de premier ordre** qui restent à ce stade après la réalisation complète du crossing over (échange d'information génétique entre chromatides non-sœurs de chromosomes homologues).

Figure 22-1

De la gonade indifférenciée à l'ovaire et au testicule

Développement de l'ovaire : absence de TDF et d'hormone anti-mullérienne

20 semaines

Le canal de Müller en développement donne naissance à la trompe, à l'utérus et à la partie supérieure du vagin.

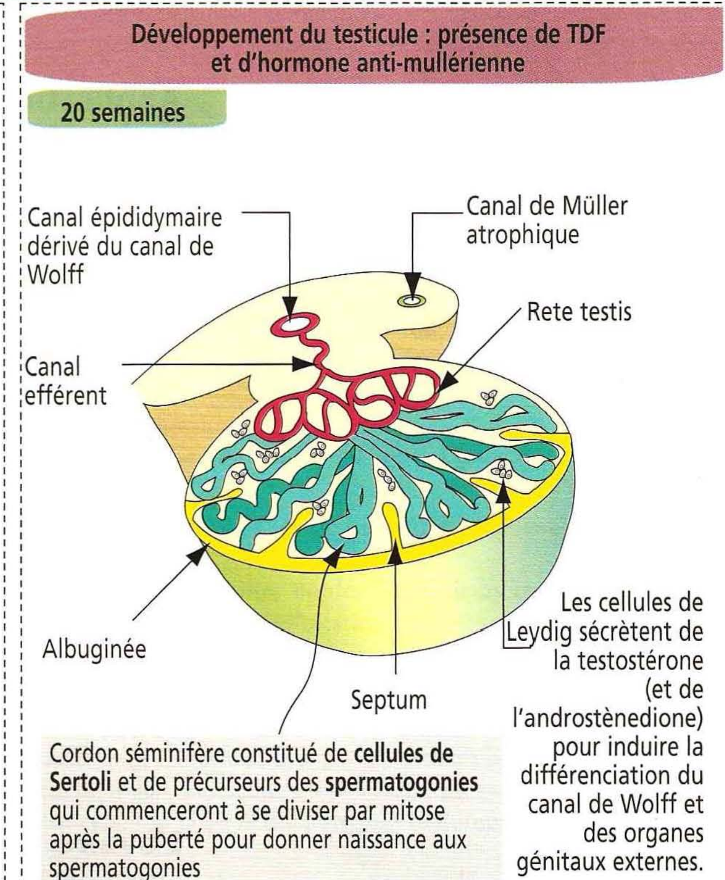
Canal de Wolff atrophique

Dégénérescence du rete ovarii

Reliquats des cordons sexuels primaires

Cordons sexuels secondaires entourant des **ovogonies**, résultant de la division mitotique de cellules germinales primordiales migrantes, ou des **ovocytes de premier ordre** dérivés des ovogonies.

Follicule primordial formé par un **ovocyte de premier ordre** et entouré de cellules folliculaires aplaties dérivant des cordons sexuels secondaires.



L'arrêt au stade prophase de méiose dure jusqu'à la puberté, période où un ou plusieurs follicules sont stimulés pour se développer.

Développement des segments canalaires de l'appareil génital féminin

Au cours du développement, les **extrémités crâniales des canaux de Müller** restent séparées pour former les **trompes de Fallope** (ou **oviductes**) qui s'ouvrent dans la cavité cœlomique (future cavité péritonéale). Les **segments caudaux des canaux de Müller** fusionnent pour donner naissance au **canal utérovaginal primitif** qui deviendra l'**utérus** et la **partie supérieure du vagin**. Les **ligaments larges** de l'utérus, dérivés de deux replis du péritoine, se rapprochent l'un de l'autre lors de la fusion des canaux mullériens.

Le **cloaque primitif** comprend deux régions : (1) le **sinus urogénital ventral** et (2) le **canal anorectal dorsal**.

La membrane cloacale est divisée par le **septum urorectal** en **membrane anale dorsale** et **membrane urogénitale ventrale**. À la septième semaine, les membranes se rompent.

Le contact entre le canal utérovaginal primitif et le sinus urogénital forme la **lame épithéliale vaginale** dont la **canalisation** aboutit à la formation des parties moyenne et inférieure du vagin :

1. La masse solide des cellules de la lame vaginale s'étend à partir du sinus urogénital dans le canal utérovaginal primitif.
2. Les cellules centrales de la lame vaginale disparaissent, formant la lumière du vagin.
3. Les cellules périphériques persistent et forment l'épithélium vaginal.

Le sinus urogénital donne également naissance à la vessie, à l'urètre, aux glandes vestibulaires et à l'hymen.

Développement des organes génitaux externes

À partir de la quatrième semaine, le **tubercule génital**, ou **phallus**, se développe à l'extrémité crâniale de la **membrane cloacale**. Puis les **bourrelets génitaux** et les **replis génitaux** se forment de chaque côté de la membrane cloacale. Le tubercule génital augmente de taille dans les deux sexes. En l'absence d'androgènes, les organes génitaux externes se féminisent : le **phallus** devient le **clitoris**. Les replis génitaux forment les **petites lèvres** tandis que les bourrelets génitaux constituent les **grandes lèvres**.

Application clinique : anomalies du développement de l'appareil génital féminin

L'**imperforation de l'hymen** aboutit à une **canalisation incomplète de la lame épithéliale vaginale**. Cette anomalie constitue un obstacle à l'écoulement du flux menstruel lorsque les règles surviennent et s'accompagne de douleurs pelviennes et d'un bombement de l'hymen. L'hyménotomie corrige cette anomalie.

Dans l'**agénésie mullérienne** (**syndrome de Rokitansky-Küster-Hauser**), le corps et le col utérins et la partie supérieure du vagin sont absents. Bien qu'une **ovulation normale se produise**, il n'y a **pas de règles**. Des anomalies rénales (agénésie rénale unilatérale) s'ajoutent à l'agénésie du canal de Müller chez 20 à 30 % des patientes.

Application clinique : anomalies du développement ovarien : syndrome de Turner

Le déficit génétique fondamental caractérisant le **syndrome de Turner**, chez les adolescentes prépubères et pubères, est l'**absence du second chromosome X (45,X0)** et du **corpuscule de Barr**. À la naissance, les ovaires sont réduits à l'état de deux bandelettes.

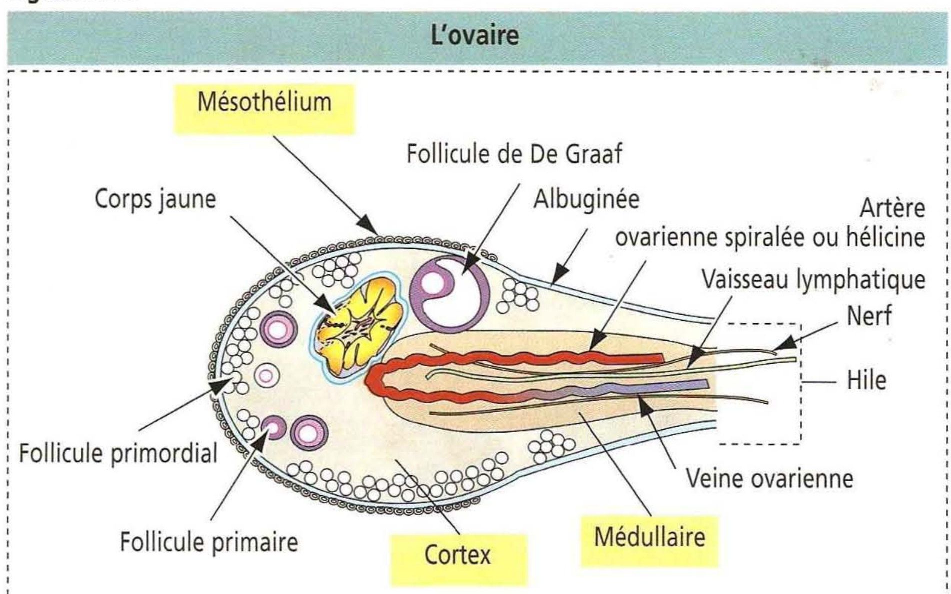
L'insuffisance ovarienne se traduit par une diminution ou une absence de production d'œstrogènes associée à des taux élevés de gonadotrophines, entraînant une insuffisance de développement des caractères sexuels secondaires (carence œstrogénique), une petite taille, un élargissement du thorax et un pterygium colli (palmure du cou).

L'ovaire

L'ovaire est revêtu d'un **épithélium pavimenteux simple à cubique bas** et d'une couche de tissu conjonctif sous-jacente, l'**albuginée**. Sur une coupe, on observe un **cortex** et une

Figure 22-2

L'ovaire



L'ovaire est recouvert d'un **mésothélium** (épithélium simple pavimenteux à cubique bas) et comprend un **cortex** externe et une **médullaire** centrale. La médullaire contient du tissu conjonctif soutenant de gros vaisseaux sanguins (une **artère et une veine ovariennes sinueuses et tortueuses**), des vaisseaux lymphatiques et des nerfs. Dans le cortex, on trouve des amas de **follicules primordiaux**. **L'albuginée** — une fine tunique de tissu conjonctif — s'observe à la périphérie du cortex.

médullaire sans démarcation très nette. Le cortex grossier contient du tissu conjonctif et des **follicules primordiaux** hébergeant des **ovocytes de premier ordre** (bloqués en fin de prophase de première méiose). La **médullaire** est formée de tissu conjonctif, de cellules interstitielles, de nerfs et de vaisseaux sanguins et lymphatiques qui parviennent à l'ovaire par le **hile** (Figure 22-2).

L'ovaire exerce plusieurs fonctions : (1) production du gamète femelle ; (2) sécrétion d'œstrogènes et de progestérone (hormones stéroïdiennes) ; (3) régulation de la croissance des organes reproducteurs après la naissance ; et (4) développement des caractères sexuels secondaires.

Cycle ovarien (cycle menstruel)

Les trois phases du cycle ovarien sont (1) la **phase folliculaire**, (2) la **phase ovulatoire** et (3) la **phase lutéale.**

La phase folliculaire correspond à la transformation d'un follicule primordial en un follicule de De Graaf mature (Figures 22-3 et 22-4).

Les follicules les plus nombreux et les plus petits (25 µm de diamètre) sont les **follicules primordiaux**, entourés de **cellules folliculaires aplaties** ou **cellules de la granulosa** (voir Figure 22-3). Les follicules primordiaux sont bloqués en phase de repos après leur développement dans l'ovaire fœtal.

Les follicules quittant cette phase quiescente sont appelés **follicules primaires.** Il en existe deux types :

1. Les **follicules primaires unistratifiés**, comportant une seule couche de **cellules folliculaires cubiques.**

2. Les **follicules primaires pluristratifiés** bordés de plusieurs couches de cellules folliculaires cubiques en prolifération. Ces cellules folliculaires reposent sur une **lame basale** séparant le follicule primaire du tissu de soutien (ou stroma) ovarien.

Au stade de follicule primaire, l'ovocyte de premier ordre (ou primaire) commence la synthèse d'un manteau glycoprotéique, la **zone pellucide.** Cette dernière sépare progressivement les cellules folliculaires de l'ovocyte. La zone pellucide est perforée par les fines expansions cytoplasmiques des cellules folliculaires qui entrent en contact avec les microvillosités de l'ovocyte. On observe des **jonctions communicantes** au niveau de ces points de contact.

Le stade suivant, de follicule secondaire, se caractérise par la **prolifération continue des cellules folliculaires** et l'**épaississement de la zone pellucide.** Les cellules du tissu de

soutien entourant le follicule s'organisent en une capsule cellulaire, la **thèque** (Gr. *theke*, boîte). La thèque se différencie aussitôt en deux couches : (1) la **thèque interne** et (2) la **thèque externe**.

Figure 22-3

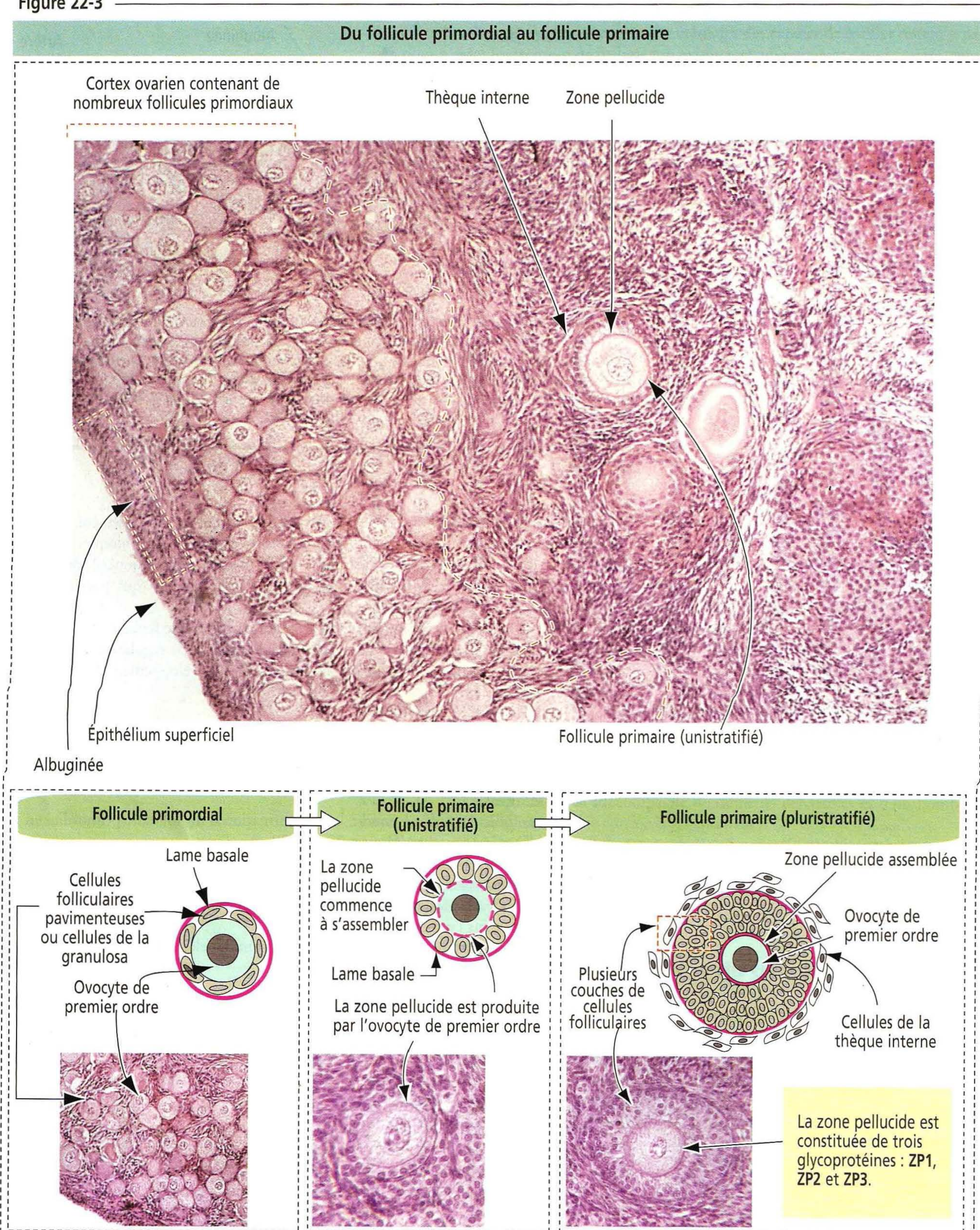
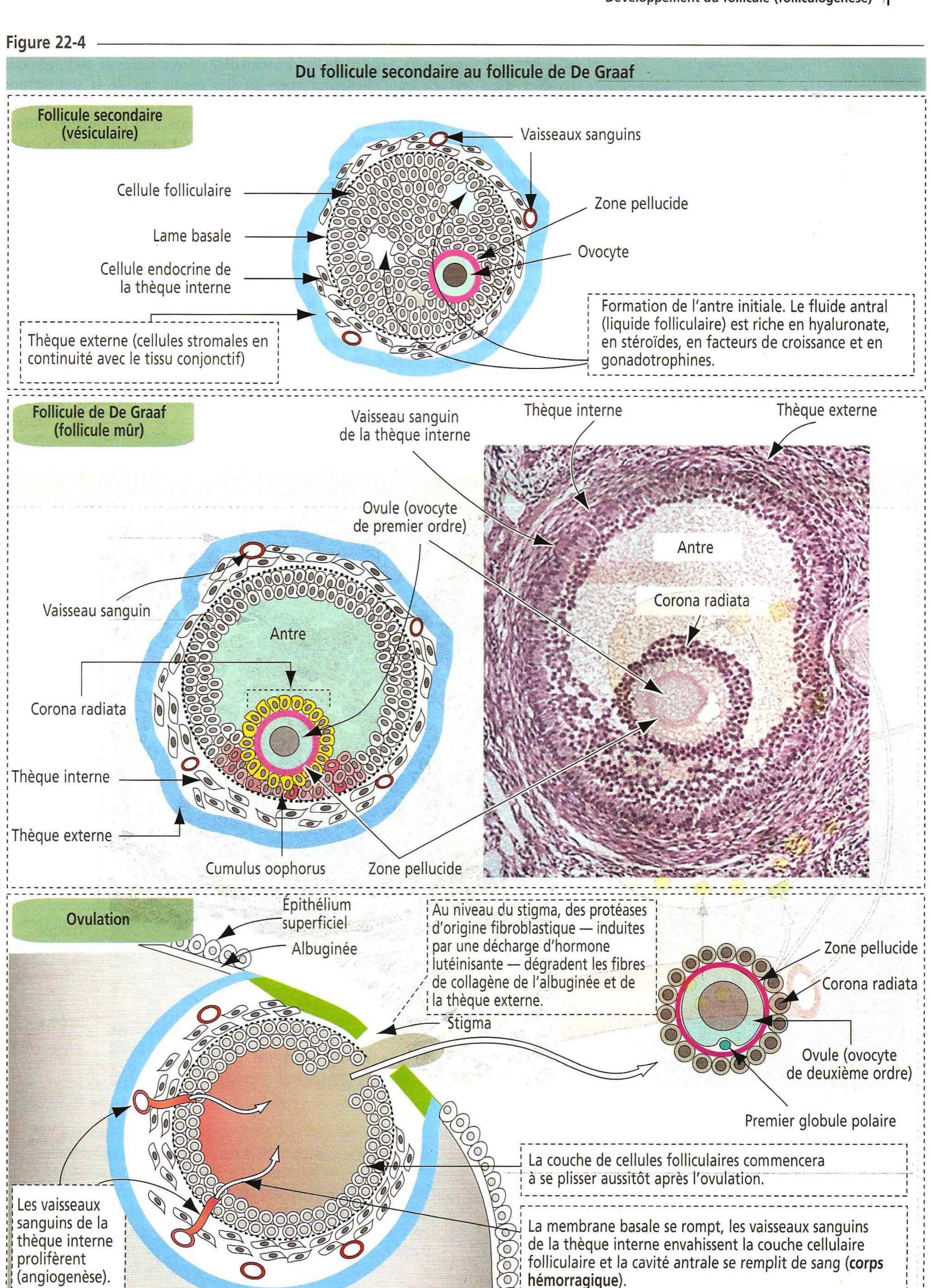


Figure 22-4


Du follicule secondaire au follicule de De Graaf
Follicule secondaire (vésiculaire)
Vaisseaux sanguins
Cellule folliculaire
Zone pellucide
Lame basale
Ovocyte
Cellule endocrine de la thèque interne
Thèque externe (cellules stromales en continuité avec le tissu conjonctif)
Formation de l'antre initiale. Le fluide antral (liquide folliculaire) est riche en hyaluronate, en stéroïdes, en facteurs de croissance et en gonadotrophines.
Follicule de De Graaf (follicule mûr)
Vaisseau sanguin de la thèque interne
Thèque interne
Thèque externe
Ovule (ovocyte de premier ordre)
Antre
Corona radiata
Vaisseau sanguin
Antre
Corona radiata
Thèque interne
Thèque externe
Cumulus oophorus
Zone pellucide
Ovulation
Épithélium superficiel
Albuginée
Au niveau du stigma, des protéases d'origine fibroblastique — induites par une décharge d'hormone lutéinisante — dégradent les fibres de collagène de l'albuginée et de la thèque externe.
Stigma
Zone pellucide
Corona radiata
Ovule (ovocyte de deuxième ordre)
Premier globule polaire
La couche de cellules folliculaires commencera à se plisser aussitôt après l'ovulation.
Les vaisseaux sanguins de la thèque interne prolifèrent (angiogenèse).
La membrane basale se rompt, les vaisseaux sanguins de la thèque interne envahissent la couche cellulaire folliculaire et la cavité antrale se remplit de sang (corps hémorragique).

Folliculogenèse

Le développement du follicule ovarien et la stéroïdogenèse sont contrôlés par les gonadotrophines (FSH et LH), en partie par les stéroïdes ovariens et par les sécrétions autocrine et paracrine des cellules folliculaires.

Environ 7 millions d'ovocytes de premier ordre sont présents dans l'ovaire fœtal vers le milieu de la grossesse. À la suite d'une dégénérescence progressive, il n'en subsiste qu'environ 400 000 à la naissance. Seuls 400 follicules ovuleront après la puberté. Les follicules restants dégénèrent et sont appelés **follicules atrétiques**.

La phase folliculaire commence avec le développement de 6 à 12 follicules primaires. Ce développement est FSH-dépendant. À partir du 6e jour du cycle, un follicule devient prédominant et les autres deviennent atrétiques.

La **thèque interne**, couche cellulaire bien vascularisée adjacente à la lame basale du follicule en développement, sécrète de l'**androstènedione**, un précurseur androgénique **transféré dans les cellules folliculaires** pour qu'elles produisent de la testostérone (Figure 22-5). La testostérone est ensuite convertie en **œstradiol** par une aromatase. Les cellules folliculaires sont dépourvues des enzymes nécessaires à la production directe d'œstrogènes. De ce fait, **les cellules folliculaires ne peuvent produire de précurseurs stéroïdiens au cours de la folliculogenèse.**

La **thèque externe** est une couche de tissu conjonctif de type capsulaire, en continuité avec le stroma ovarien.

De petits espaces intercellulaires — appelés **corps de Call-Exner** — apparaissent entre les cellules folliculaires. Ces espaces, qui contiennent du **liquide folliculaire**, fusionnent pour former une cavité de grande taille appelée l'**antre**. La formation de l'antre sépare aussitôt les cellules folliculaires de l'ovocyte de premier ordre qui reste toutefois attaché à la paroi du follicule par un amas de cellules folliculaires formant le **cumulus oophorus**.

Le follicule le plus volumineux est le **follicule mûr** (également appelé **follicule de De Graaf** ou **follicule pré-ovulatoire**). Il mesure de15 à 20 mm de diamètre. Juste avant l'**ovulation**, l'ovocyte de premier ordre occupe une position excentrée à l'intérieur du follicule, recouvert d'une simple couche de cellules folliculaires — la **corona radiata** — fermement attachée à la zone pellucide (Figure 22-6).

Figure 22-5

Stéroïdogenèse folliculaire précoce

Micrographie électronique tirée de Rhodin JAG : An Atlas of Histology. New York, Oxford University Press, 1975.

Synergie fonctionnelle entre les cellules folliculaires et les cellules de la thèque interne au cours de la phase précoce de la folliculogenèse

1 Dans le follicule primaire et secondaire, les cellules folliculaires possèdent des récepteurs pour la FSH. Dans le follicule de De Graaf, des récepteurs pour la LH apparaissent et coexistent avec les récepteurs de FSH. **L'acquisition des récepteurs de LH est essentielle pour la lutéinisation du follicule rompu après l'ovulation.**

2 L'œstradiol est le principal stéroïde produit par les cellules folliculaires après stimulation par la FSH. Toutefois, **les cellules folliculaires dépendent de l'apport d'androstènedione par les cellules de la thèque interne — sous le contrôle de la LH — pour produire l'œstradiol** (par aromatisation de l'androgène) puisque les cellules folliculaires ne contiennent pas les enzymes requises pour synthétiser le précurseur de l'œstradiol.

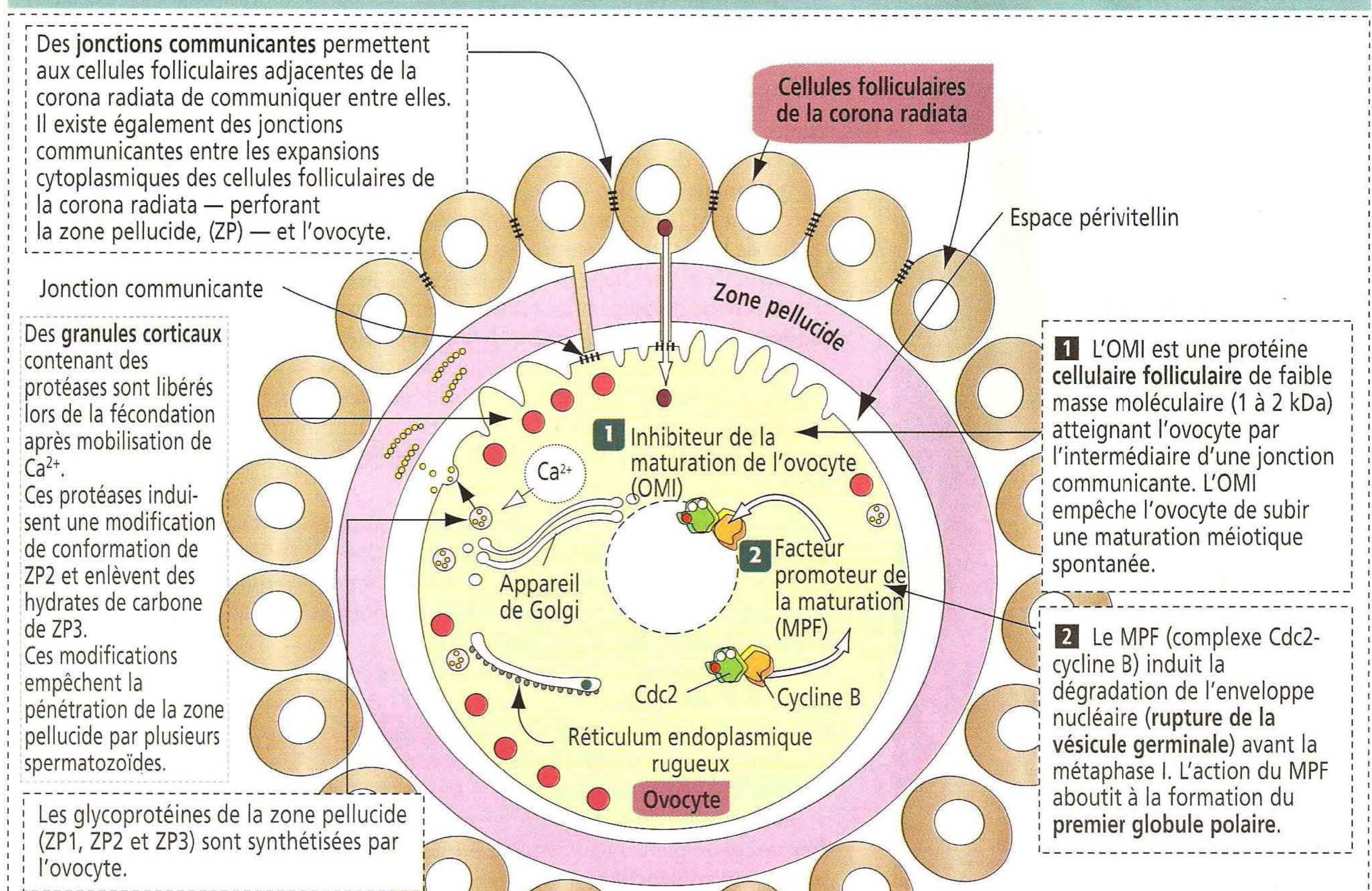
Au stade de follicule mûr, ou follicule de De Graaf, on observe les faits suivants : (1) la présence d'une **volumineuse cavité antrale** contenant le liquide folliculaire ; (2) le revêtement de la **zone pellucide** par une simple couche de cellules folliculaires formant la **corona radiata** ; (3) le **détachement de l'ovocyte, et de la corona radiata associée, du cumulus oophorus** ; le complexe ovocyte-zone pellucide-corona radiata flotte librement dans le liquide folliculaire ; (4) l'**achèvement de la méiose I plusieurs heures avant l'ovulation** entraînant la formation d'un **ovocyte de deuxième ordre** (ou de deuxième ordre) et du **premier globule polaire** qui reste dans l'**espace périvitellin** situé entre la zone pellucide et l'ovocyte ; (5) l'**acquisition, par les cellules folliculaires, de récepteurs pour l'hormone lutéinisante** (LH) qui viennent s'ajouter aux récepteurs pour l'hormone folliculo-stimulante (FSH) déjà présents. Cet événement est capital pour la lutéinisation ou développement du corps jaune (voir Figure 22-5).

Atrésie ou dégénérescence folliculaire

Plusieurs follicules primaires débutent leur processus de maturation mais un seul achève complètement son développement, les autres dégénérant selon un processus appelé **atrésie**. Les follicules peuvent devenir atrétiques à n'importe quel stade de leur développement.

Figure 22-6

Les cellules folliculaires et l'œuf en développement communiquent par l'intermédiaire de jonctions communicantes à travers la zone pellucide



Au cours de la maturation du follicule, on observe un mécanisme empêchant **l'achèvement prématuré de la prophase méiotique de l'ovocyte de premier ordre entouré de la zone pellucide :**

1 Ce mécanisme fait intervenir le transfert d'un **inhibiteur de la maturation de l'ovocyte** provenant des cellules folliculaires vers l'ovocyte, par l'intermédiaire des expansions cytoplasmiques qui traversent la zone pellucide et établissent des contacts avec la membrane plasmique de l'ovocyte, via des jonctions communicantes.

2 Juste avant l'ovulation, l'ovocyte s'active lui-même avec le **facteur promoteur de la maturation** pour induire l'achèvement de la prophase de méiose.

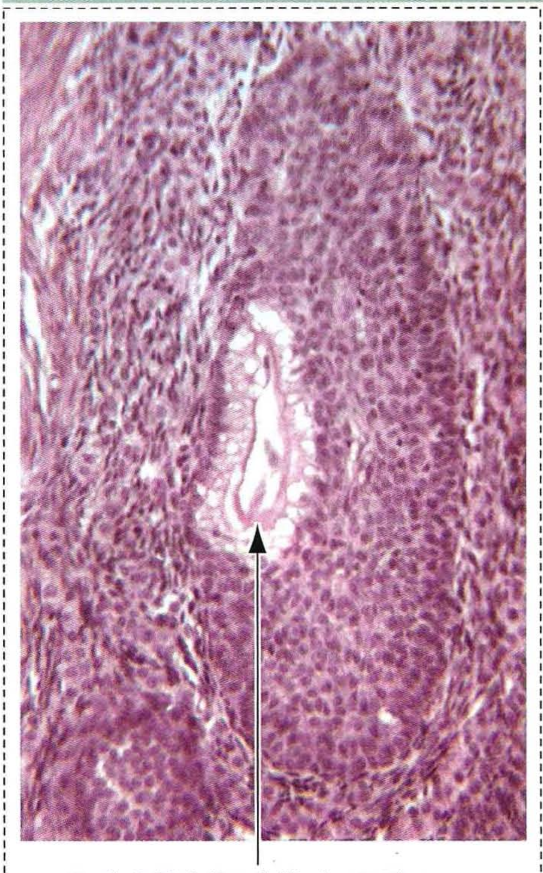
L'achèvement de la méiose I entraîne la formation du premier globule polaire — retenu dans l'espace périvitellin — et d'un ovocyte de deuxième ordre. Lors de la fécondation, des protéases sont libérées à partir de granules corticaux selon un mécanisme Ca^{2+}-dépendant. Ces protéases altèrent la conformation structurale de la zone pellucide, empêchant les autres spermatozoïdes de pénétrer dans l'ovule.

Hormones ovariennes : œstrogènes, progestérone et androgènes

L'**œstradiol** (œstradiol-17β) est le plus abondant et le plus puissant œstrogène ovarien produit principalement par les cellules de la granulosa et les cellules lutéiniques. Des quantités significatives d'**œstriol**, un œstrogène moins actif, sont produites à partir d'œstrone dans le **foie** pendant la **grossesse**. La plus grande partie de l'œstrone, le moins puissant de ces trois œstrogènes, prédomine chez la femme **ménopausée** et résulte de la conversion d'œstradiol ou d'androstènedione dans les **tissus périphériques**.
La **progestérone**, précurseur des androgènes et des œstrogènes, est synthétisée par les cellules folliculaires et lutéales. Des **androgènes** peu actifs (**déhydroépiandrostérone** et **androstènedione**) sont produits par les cellules de la thèque interne.
L'**inhibine**, l'**activine** et la **relaxine** sont d'autres hormones ovariennes. La **relaxine**, produite à la fois par l'ovaire et le placenta, induit la **relaxation des ligaments pelviens** et **assouplit le col utérin pour faciliter l'accouchement**.

Figure 22-7

Le follicule atrétique



Stade initial d'un follicule atrétique avec une zone pellucide collabée

Une femme ovule environ 400 ovocytes au cours de sa période d'activité génitale. Lors d'un cycle de reproduction, un groupe de follicules démarre le processus de maturation. Toutefois, seuls un ou deux follicules achèvent la folliculogenèse et sont éventuellement ovulés. Les autres subissent — à n'importe quel stade de leur développement — un processus dégénératif appelé **atrésie folliculaire**.

Les **follicules atrétiques** (Figure 22-7) se reconnaissent à un matériel hyalin épais et plissé, la **membrane vitrée**, une zone pellucide relativement intacte, des reliquats d'ovocytes et de cellules folliculaires dégénérés et une infiltration par des macrophages.

Phase ovulatoire

Au moment de l'ovulation, le follicule mûr bombe à la surface de l'ovaire, formant le **stigma**. L'activité protéolytique régnant dans la thèque externe et l'albuginée, induite par une décharge de LH, facilite la rupture du follicule de De Graaf ayant atteint sa maturité. Le gamète libéré pénètre dans la trompe étroitement accolée. Quelques heures avant l'ovulation, la **couche cellulaire folliculaire** et la **thèque interne** commencent leur transformation en corps jaune.

Phase lutéale : le corps jaune

Après l'ovulation, la couche cellulaire folliculaire résiduelle se plisse et s'intègre au **corps jaune**, une glande hormono-sécrétante essentielle.

Cette transformation (Figure 22-8) implique :

1. Une **rupture de la membrane basale du follicule**.

2. L'**irruption de vaisseaux sanguins** dans la masse cellulaire folliculaire précédemment avasculaire. Le sang circule dans l'espace antral antérieurement formé et coagule, constituant un **corps hémorragique** transitoire. Le caillot de fibrine est ensuite colonisé par des vaisseaux sanguins néoformés (**angiogenèse**), des fibroblastes et des fibres de collagène.

3. Une **transformation des cellules folliculaires et de la thèque interne**. Les cellules folliculaires deviennent des **cellules folliculaires lutéiniques**, dotées des caractères typiques des cellules sécrétant des stéroïdes (gouttelettes lipidiques, réticulum endoplasmique lisse bien développé et mitochondries à crêtes tubulaires, Figure 22-9), et sécrètent de la **progestérone** et des **œstrogènes en réponse à la stimulation de la FSH et de la LH**. Il faut rappeler que l'expression des récepteurs de LH par les cellules folliculaires est une étape cruciale du processus de lutéinisation. Les cellules de la thèque interne deviennent les **cellules thécales lutéiniques**, produisant de l'**androstènedione** et de la **progestérone en réponse à la stimulation de la LH**.

Les cellules folliculaires lutéiniques sont encore dépourvues de l'enzyme stéroïdogène nécessaire à la synthèse complète de l'œstradiol. Les cellules thécales lutéiniques coopèrent avec les cellules folliculaires en leur fournissant de l'androstènedione que les cellules folliculaires lutéiniques convertissent ensuite en œstradiol (Figure 22-10).

Le corps jaune continue à croître et entre en phase d'involution, environ 14 jours après l'ovulation, en l'absence de fécondation. En cas de fécondation, le corps jaune continue à augmenter de volume et produit de la **progestérone** et des **œstrogènes** sous l'action stimulante de la **gonadotrophine chorionique humaine** (**hCG**) produite par le **trophoblaste** de l'embryon implanté.

La progestérone et les œstrogènes sont nécessaires au maintien de l'endomètre jusqu'à la 9e-10e semaine de gestation, date à laquelle le placenta, le cortex surrénalien fœtal et le foie produisent des œstrogènes (voir la partie consacrée à la glande surrénale dans le Chapitre 19, Glandes endocrines, et à la formation du placenta dans le Chapitre 23, Fécondation, formation du placenta et lactation).

La régression du corps jaune — ou **lutéolyse** — aboutit à la formation du **corps albicans**, correspondant au remplacement des cellules lutéales du corps jaune dégénéré par du tissu conjonctif stromal (Figure 22-11). Le corps albicans reste dans l'ovaire ; il diminue de taille mais ne disparaît jamais.

Les **cellules lutéales**, restant libres dans le stroma après l'involution du corps jaune, peuvent conserver leur activité sécrétoire et former des **glandes** dites **interstitielles**. Ces cellules glandulaires interstitielles sont rares dans l'ovaire humain.

Régulation hormonale de l'ovulation et du corps jaune

Deux hormones de l'hypophyse antérieure régulent la croissance du follicule (voir Figure 22-12) :

1. L'**hormone folliculo-stimulante** stimule la folliculogenèse et l'ovulation, ainsi que la production d'œstrogènes.

Figure 22-8

Développement, rôle et involution du corps jaune

Formation du corps jaune (lutéinisation)

Après l'ovulation, la **couche cellulaire folliculaire** du follicule pré-ovulatoire se plisse et devient partie intégrante du **corps jaune**. Une décharge de LH est corrélée à la lutéinisation.

Cette transformation inclut les phénomènes suivants :
1 La lumière, préalablement occupée par l'antre folliculaire, est remplie de fibrine, remplacée secondairement par du tissu conjonctif et de nouveaux vaisseaux sanguins perforant la membrane basale.
2 Les cellules folliculaires ou cellules de la granulosa s'hypertrophient et accumulent des gouttelettes lipidiques. Elles deviennent des **cellules folliculaires ou cellules de la granulosa lutéiniques**.
3 Les espaces situés entre les replis de la couche cellulaire folliculaire sont colonisés par des cellules de la thèque interne, des vaisseaux sanguins et du tissu conjonctif. Les cellules de la thèque interne s'élargissent et stockent également des lipides. Ce sont à présent des **cellules thécales lutéiniques**.

2 La membrane folliculaire festonnée contient des **cellules folliculaires lutéiniques** stockant des lipides.

Les espaces situés entre les plis sont occupés par des cellules de la thèque interne, du tissu conjonctif et des vaisseaux sanguins.

1 La fibrine préalablement contenue par l'antre est remplacée par du tissu conjonctif et des vaisseaux sanguins.

Fibroblaste dans du tissu conjonctif

Vaisseaux sanguins

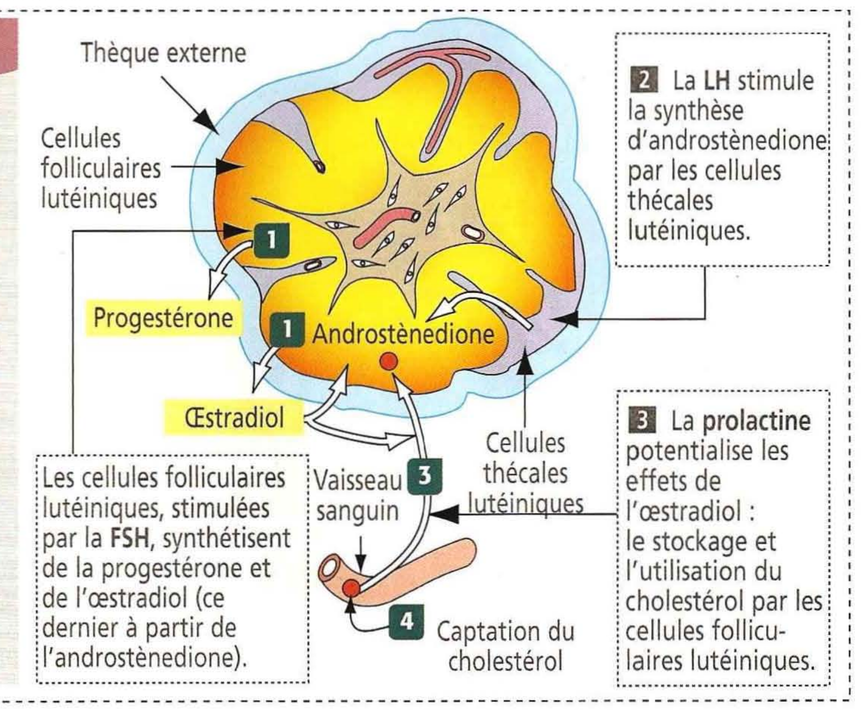
Thèque externe

3 Une rupture de la membrane basale permet aux vaisseaux sanguins de la thèque interne de coloniser le follicule rompu.

Rôle du corps jaune

La fonction du corps jaune est régulée par deux gonadotrophines : la FSH et la LH.

1 La **FSH** stimule la production de **progestérone** et d'**œstradiol** par les cellules folliculaires lutéiniques.
2 La **LH** stimule la production de progestérone et d'androstènedione par les cellules thécales lutéiniques. L'androstènedione est transféré dans les cellules folliculaires lutéiniques pour y être aromatisé en **œstradiol**.
3 Pendant la grossesse, la **prolactine** et les **lactogènes placentaires** amplifient les **effets de l'œstradiol** produit par les cellules folliculaires en augmentant la production des récepteurs d'œstrogènes.
4 L'œstradiol induit les cellules folliculaires lutéiniques à capter le cholestérol du sang qui sera ensuite stocké dans des gouttelettes lipidiques puis transporté vers les mitochondries pour la synthèse de progestérone.



Régression du corps jaune (lutéolyse)

En l'absence de fécondation, le corps jaune subit un processus de régression appelé **lutéolyse**.

La lutéolyse fait intervenir une séquence de mort cellulaire programmée (apoptose).
Elle comprend les phases suivantes :
1 Une **réduction de la circulation sanguine** à l'intérieur du corps jaune provoque une diminution de la concentration en oxygène (hypoxie).
2 Des **cellules T** gagnent le corps jaune et produisent de l'interféron-γ qui, à son tour, agit sur l'endothélium en permettant l'arrivée de macrophages.
3 Les **macrophages** produisent du **facteur de nécrose tumorale-α** et la cascade apoptotique démarre.

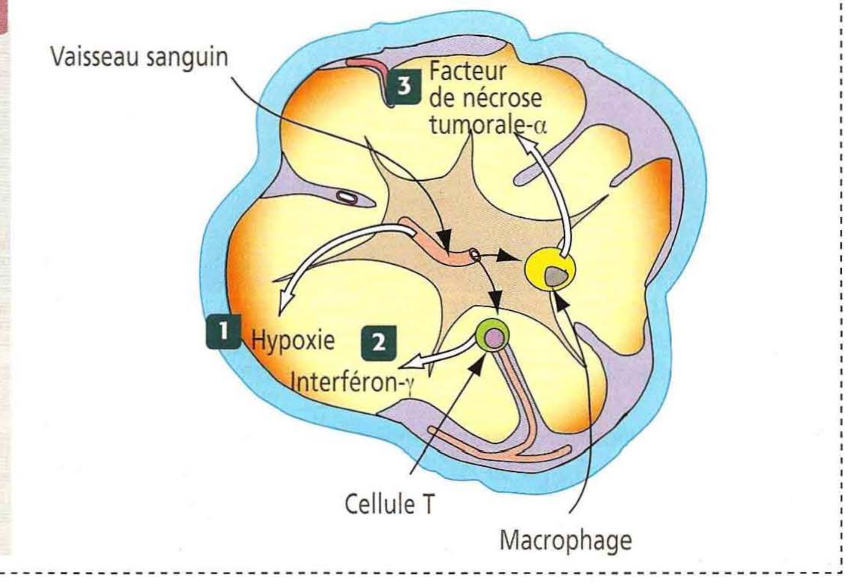
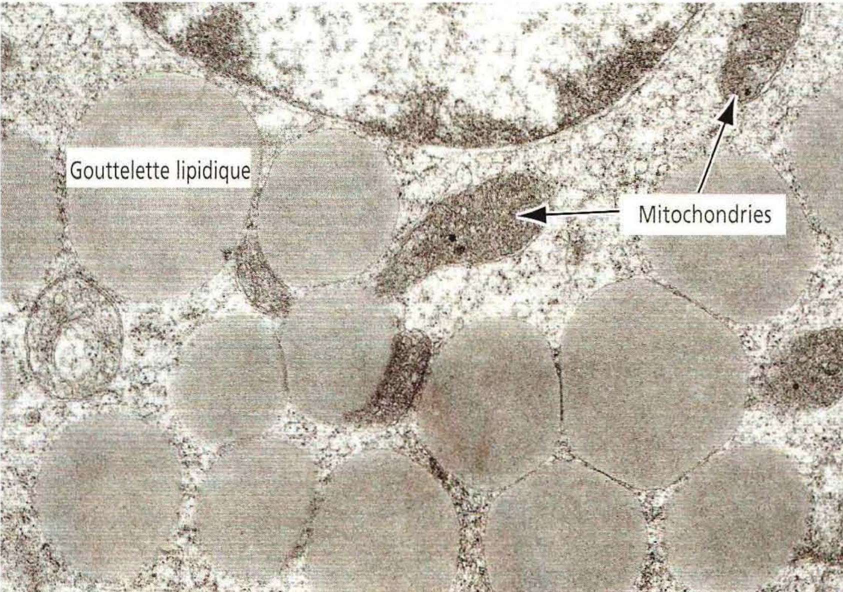


Figure 22-9

La cellule lutéinique

Cellule lutéinique
Gouttelettes lipidiques
Mitochondries



Le corps jaune

Les cellules productrices de stéroïdes du corps jaune possèdent les trois caractéristiques que nous avons déjà observées dans les cellules du cortex surrénalien : (1) des gouttelettes lipidiques ; (2) des mitochondries à crêtes tubulaires ; (3) un abondant réticulum endoplasmique lisse. La participation de ces trois éléments à la stéroïdogenèse a été abordée dans la partie consacrée au cortex surrénalien (Chapitre 19) et aux cellules de Leydig (Chapitre 20).

Lorsque l'on compare les mitochondries du corps jaune à celles du cortex surrénalien, on voit que le nombre de crêtes tubulaires est beaucoup plus important dans ces dernières.

2. L'**hormone lutéinisante** stimule la sécrétion de progestérone par le corps jaune. Une décharge de LH précède de peu l'ovulation. La persistance de la sécrétion de LH induit la **lutéinisation** de la couche cellulaire folliculaire résiduelle après l'ovulation. La production de FSH et de LH cesse lorsque les taux de progestérone et d'œstrogènes sont élevés, puis le corps jaune entre en phase d'involution.

Figure 22-10

Coopération entre cellule folliculaire lutéinique et cellule thécale lutéinique

Cellule folliculaire lutéinique
2 Progestérone
3 Oestradiol
FSH
LH
Aromatase
Androstènedione
Cholestérol
Progestérone
1
LH
Cholestérol/LDL
Cellule thécale lutéinique

Vaisseau sanguin à l'intérieur du corps jaune
Volumineuses **cellules folliculaires lutéiniques** vacuolisées
Petites **cellules thécales lutéiniques** vacuolisées
Thèque externe

Coopération fonctionnelle entre les cellules thécales lutéiniques et les cellules folliculaires lutéiniques

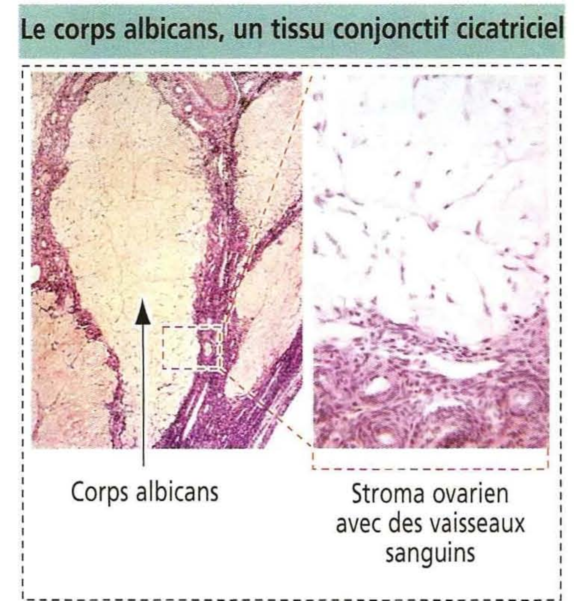
1 Les cellules thécales lutéiniques, stimulées par la LH, captent le cholestérol, le LDL, ou les deux, à partir du sang. Le cholestérol est utilisé pour la stéroïdogenèse. Le produit stéroïdien, l'androstènedione, est transporté dans les cellules folliculaires lutéiniques.

2 Les cellules folliculaires lutéiniques sont contrôlées à la fois par la FSH et la LH. Elles peuvent stocker le cholestérol capté à partir du sang et l'utiliser pour la synthèse de progestérone.

3 En outre, les cellules folliculaires lutéiniques utilisent l'androstènedione — apporté par les cellules thécales lutéiniques — pour synthétiser de l'œstradiol.

Figure 22-11

Le corps albicans, un tissu conjonctif cicatriciel



Au début du cycle menstruel, les taux d'œstrogènes et de progestérone sont bas ; ils augmentent progressivement au cours de la période pré-ovulatoire. Le taux d'œstrogènes atteint son maximum juste avant le pic de LH qui précède l'ovulation.

Coïncidant avec la sécrétion de FSH et de LH, la synthèse d'œstrogène FSH-dépendante par les cellules folliculaires stimule la **prolifération des glandes endométriales**. La synthèse de progestérone LH-dépendante par le corps jaune **initie et maintient l'activité sécrétoire de ces glandes**.

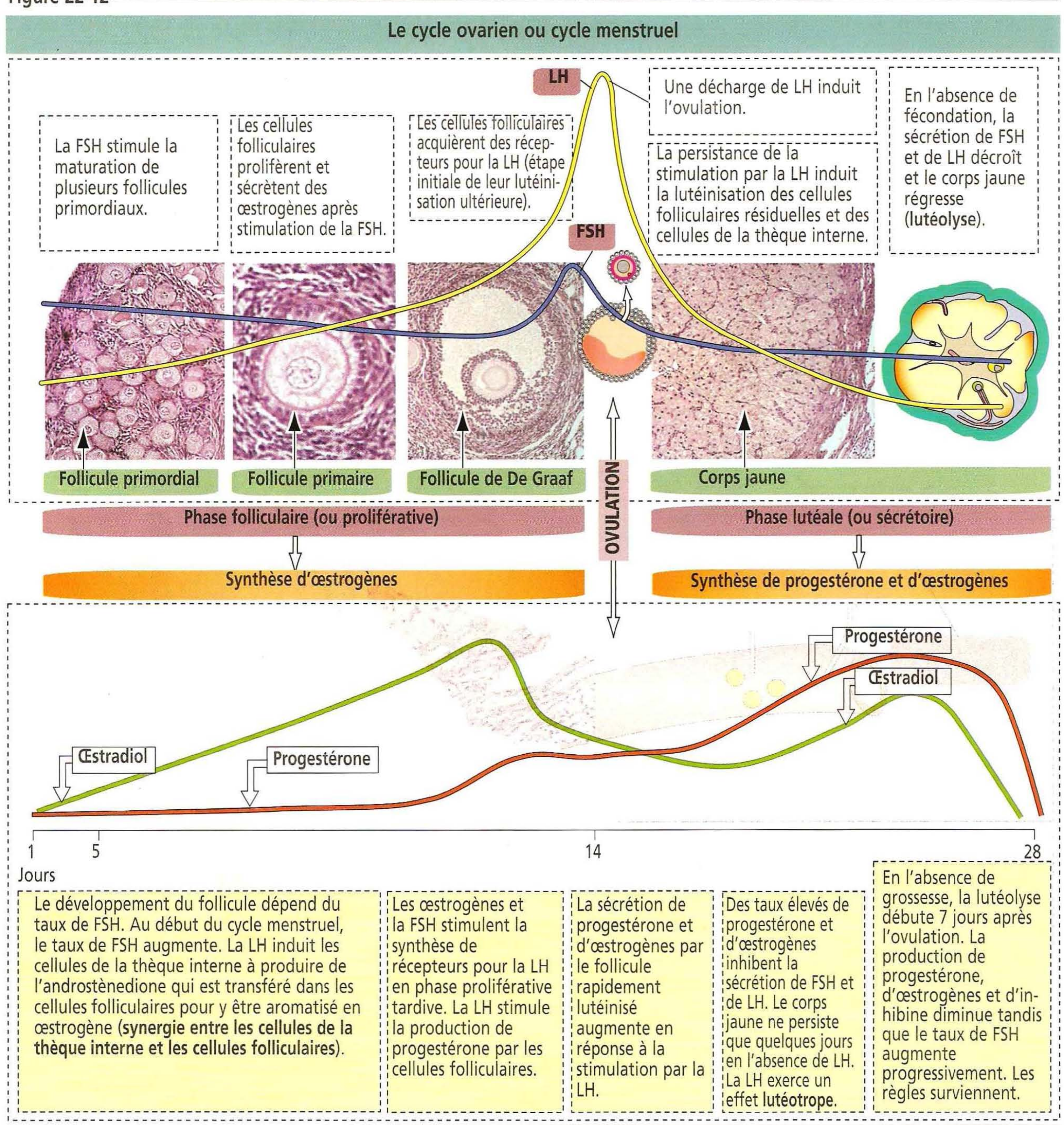
Trompe de Fallope, trompe utérine ou oviducte

La trompe est le site de fécondation et de clivage précoce du **zygote** (œuf fécondé). Chaque trompe est divisée en **quatre régions anatomiques** (Figure 22-13) : (1) une partie proximale (n.d.t. : par rapport à l'ovaire), le **pavillon** ou **infundibulum**, pourvu de franges ; (2) une longue **ampoule** à paroi fine ; (3) un court segment à paroi épaisse appelé **isthme** ; et (4) une portion **intramurale** ou interstitielle, s'ouvrant dans la lumière de la cavité utérine.

Le pavillon est constitué de nombreuses expansions digitiformes de tissu muqueux appelées **fimbriæ**. L'ampoule et l'isthme sont bordés de **replis muqueux** se projetant dans la lumière tubaire. Ces plis muqueux sont moins abondants au niveau de l'isthme.

La paroi de la trompe comprend trois couches : (1) une **muqueuse** reposant sur un **chorion**, (2) une **musculeuse** et (3) une **couche séreuse**.

Figure 22-12



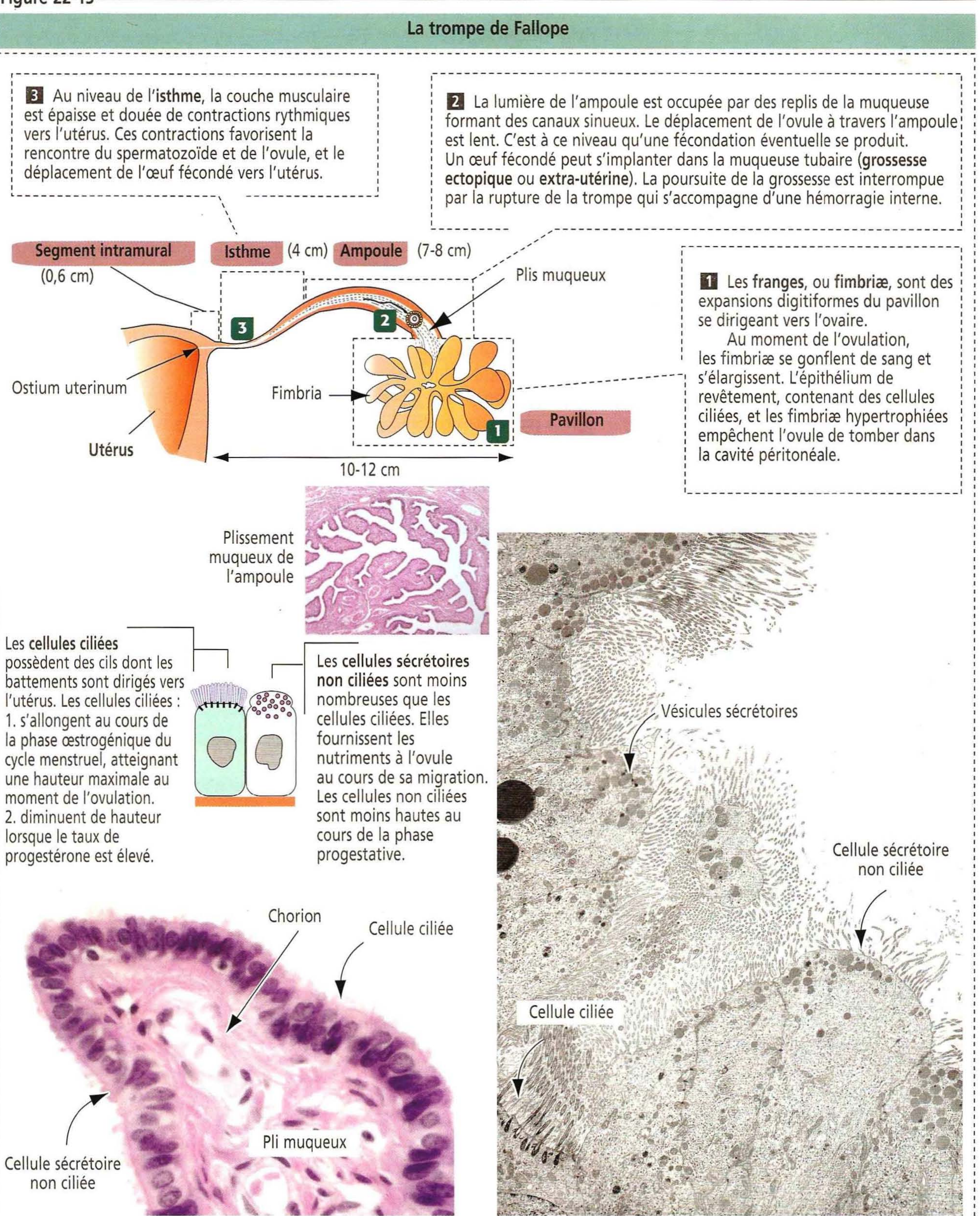
La muqueuse est constituée d'un **épithélium cylindrique simple** comprenant deux populations cellulaires (voir Figure 22-13) sous **contrôle hormonal** :

1. Des **cellules ciliées**, qui s'hypertrophient et synthétisent des cils (**ciliogenèse**) parallèlement à la progression de la folliculogenèse et de la production d'œstrogènes. Les œstrogènes augmentent le rythme du battement des cils. Au cours de la lutéolyse, les cellules ciliées perdent leurs cils (**déciliation**).

2. Des **cellules sécrétoires non ciliées** («*peg cells*») dont l'activité sécrétoire est également stimulée par les œstrogènes.

La **contraction péristaltique** de la paroi musculaire, comprenant une **couche spiralée circulaire interne** et une **couche longitudinale externe**, ainsi que l'activité ciliaire des cellules épithéliales de revêtement, propulsent l'ovocyte ou le zygote fécondé vers l'utérus. La surface tubaire est recouverte du **mésothélium** péritonéal. On observe des vaisseaux sanguins de gros calibre dans la séreuse.

Figure 22-13



Utérus

L'utérus est constitué de deux segments anatomiques : (1) le **corps** et (2) le **col**. La paroi du corps utérin comprend trois couches : (1) l'**endomètre** (Figures 22-14 et 22-15), (2) le **myomètre** et (3) l'**adventice** ou **séreuse**. Le composant principal de la paroi est le myomètre, bordé par une muqueuse, l'**endomètre**.

Le **myomètre** est constitué de trois couches musculaires lisses mal définies : la couche centrale, épaisse, est formée de fibres musculaires à disposition circulaire et d'abondants vaisseaux sanguins, d'où son appellation de **couche vasculaire** (stratum vascularæ). Les couches externe et interne contiennent des fibres musculaires à orientation longitudinale ou oblique.

Au cours de la grossesse, le muscle lisse myométrial subit une **hypertrophie** et une **hyperplasie** (augmentation du nombre des fibres musculaires). **L'inhibition des contractions du myomètre au cours de la grossesse** est contrôlée par la **relaxine**, une hormone peptidique produite dans l'ovaire et le placenta. **La contraction du myomètre au moment de l'accouchement** est sous le contrôle de l'**ocytocine**, une hormone peptidique sécrétée par la neurohypophyse.

L'**endomètre** est constitué d'un **revêtement épithélial cylindrique simple** associé à des glandes endométriales tubuleuses simples et d'un **stroma** appelé **chorion cytogène**.

Sur le plan fonctionnel, l'endomètre comprend deux couches (voir Figure 22-14) : (1) une **couche fonctionnelle** superficielle, éliminée lors des règles, et (2) une **couche basale**, à l'origine de la régénération d'une nouvelle couche fonctionnelle après les règles.

Les caractères histologiques de la couche fonctionnelle se modifient au cours du **cycle menstruel**, qui dure 28 jours avec quelques variations dans le temps. Un cycle menstruel comprend trois phases successives (voir Figure 22-15) :

1. La **phase menstruelle** (4 à 5 jours), phase initiale du cycle.

2. La **phase proliférative** (également appelée phase œstrogénique ou folliculaire) durant environ 9 jours. Au cours de la phase proliférative, l'épaisseur de l'endomètre augmente sous l'influence stimulante des **œstrogènes** produits par les follicules ovariens mûrs. On détecte une activité mitotique à la fois dans le chorion et dans l'épithélium. Les cellules épithéliales de l'épithélium glandulaire migrent vers le haut et les glandes deviennent rectilignes et étroites.

Figure 22-14

Couches de l'endomètre : la glande endométriale

Couche fonctionnelle

La **couche fonctionnelle** de l'endomètre est sous l'influence principale :
1. Des variations des taux sanguins d'œstrogènes et de progestérone.
2. De la vascularisation sanguine assurée par les artères spiralées.

Cette couche est partiellement ou totalement éliminée au moment des règles.

Couche basale

La **couche basale** n'est pas affectée par les variations des taux sanguins de progestérone ni d'œstrogènes. Sa vascularisation sanguine dérive plus des artères basales que des artères spiralées.

Cette couche persiste après les règles. La couche fonctionnelle est régénérée après les règles à partir de la limite entre couche basale et couche fonctionnelle.

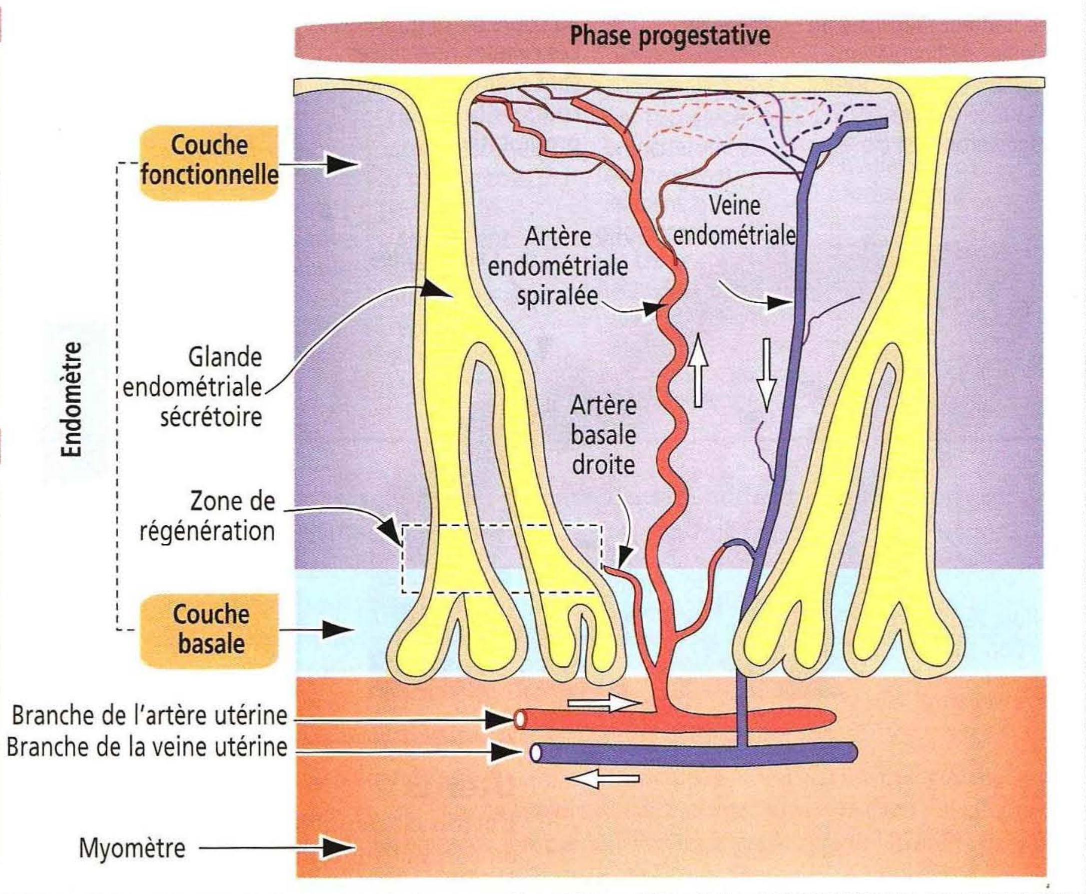


Figure 22-15

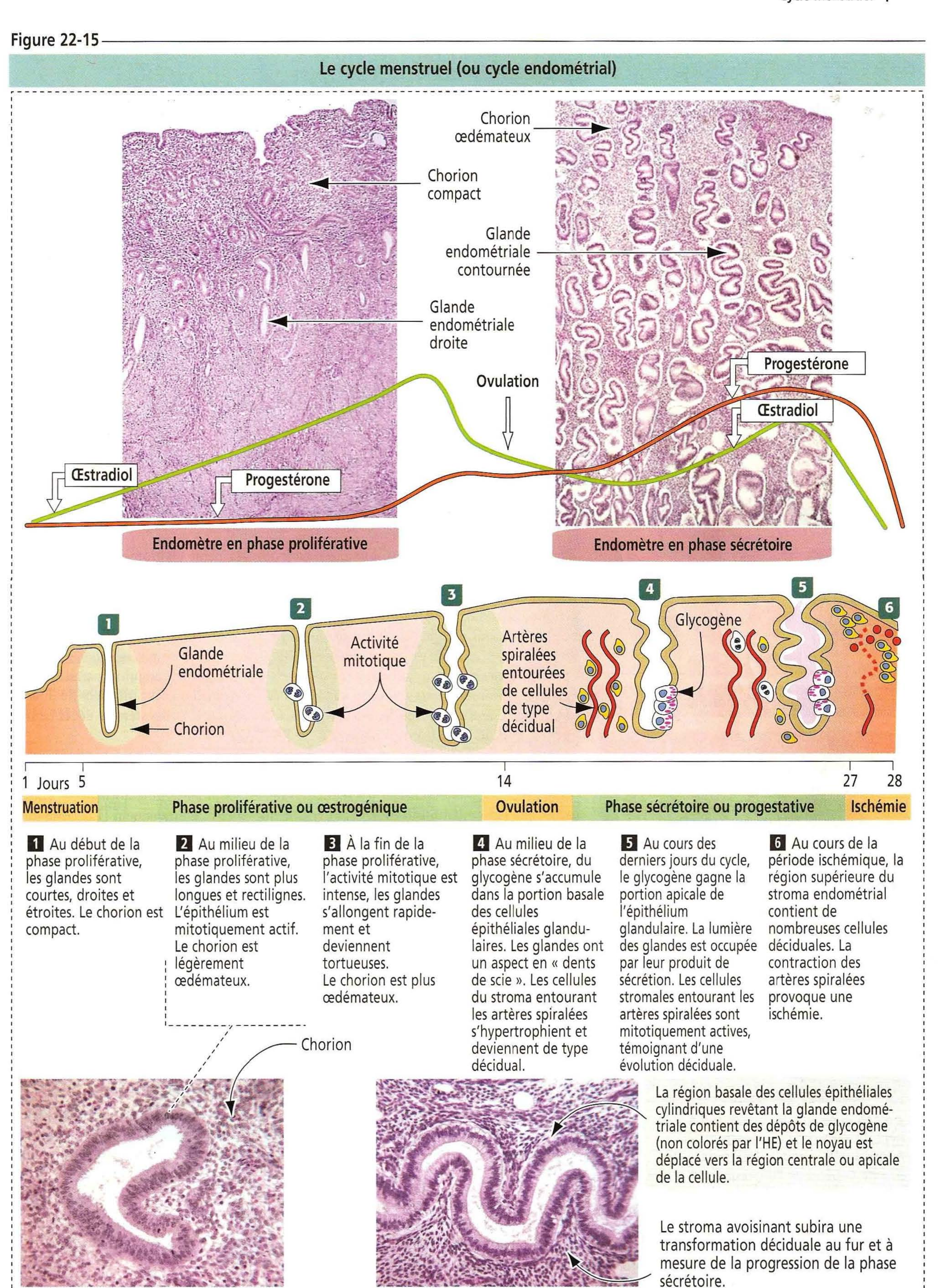

Le cycle menstruel (ou cycle endométrial)
Chorion œdémateux
Chorion compact
Glande endométriale contournée
Glande endométriale droite
Progestérone
Ovulation
Œstradiol
Œstradiol
Progestérone
Endomètre en phase proliférative
Endomètre en phase sécrétoire
1
2
3
4
5
6
Glande endométriale
Chorion
Activité mitotique
Artères spiralées entourées de cellules de type décidual
Glycogène
1 Jours 5
14
27
28
Menstruation
Phase proliférative ou œstrogénique
Ovulation
Phase sécrétoire ou progestative
Ischémie
1 Au début de la phase proliférative, les glandes sont courtes, droites et étroites. Le chorion est compact.
2 Au milieu de la phase proliférative, les glandes sont plus longues et rectilignes. L'épithélium est mitotiquement actif. Le chorion est légèrement œdémateux.
3 À la fin de la phase proliférative, l'activité mitotique est intense, les glandes s'allongent rapidement et deviennent tortueuses. Le chorion est plus œdémateux.
4 Au milieu de la phase sécrétoire, du glycogène s'accumule dans la portion basale des cellules épithéliales glandulaires. Les glandes ont un aspect en « dents de scie ». Les cellules du stroma entourant les artères spiralées s'hypertrophient et deviennent de type décidual.
5 Au cours des derniers jours du cycle, le glycogène gagne la portion apicale de l'épithélium glandulaire. La lumière des glandes est occupée par leur produit de sécrétion. Les cellules stromales entourant les artères spiralées sont mitotiquement actives, témoignant d'une évolution déciduale.
6 Au cours de la période ischémique, la région supérieure du stroma endométrial contient de nombreuses cellules déciduales. La contraction des artères spiralées provoque une ischémie.
Chorion
La région basale des cellules épithéliales cylindriques revêtant la glande endométriale contient des dépôts de glycogène (non colorés par l'HE) et le noyau est déplacé vers la région centrale ou apicale de la cellule.
Le stroma avoisinant subira une transformation déciduale au fur et à mesure de la progression de la phase sécrétoire.

Figure 22-16

L'endomètre prémenstruel

Stade prémenstruel ou ischémique

1 Les contractions périodiques de l'artère spiralée — déclenchées par une diminution du taux de progestérone — privent la couche fonctionnelle d'oxygène (hypoxie).

2 La rupture de l'artère spiralée remplit le chorion de sang.

3 La couche fonctionnelle — constituée de glandes et de cellules de type décidual — se détache et est éliminée dans la cavité utérine (**menstruation** ou **règles**).

4 La couche basale n'est pas affectée car elle est vascularisée de manière indépendante par des artères droites basales.

La couche fonctionnelle est éliminée lors des règles

La couche basale est préservée après les règles

Branche de l'artère utérine

Branche de la veine utérine

Artère spiralée endométriale

Veine endométriale

Artère droite basale

1

2

3

4

Endomètre en phase ischémique

3. À partir du 14e jour, lorsque l'ovulation survient, l'endomètre entre dans sa troisième phase appelée **phase sécrétoire** ou **progestative** (n.d.t. : encore appelée phase lutéinique) qui dure approximativement 13 jours. Pendant cette phase, les glandes endométriales développent leur activité sécrétoire.

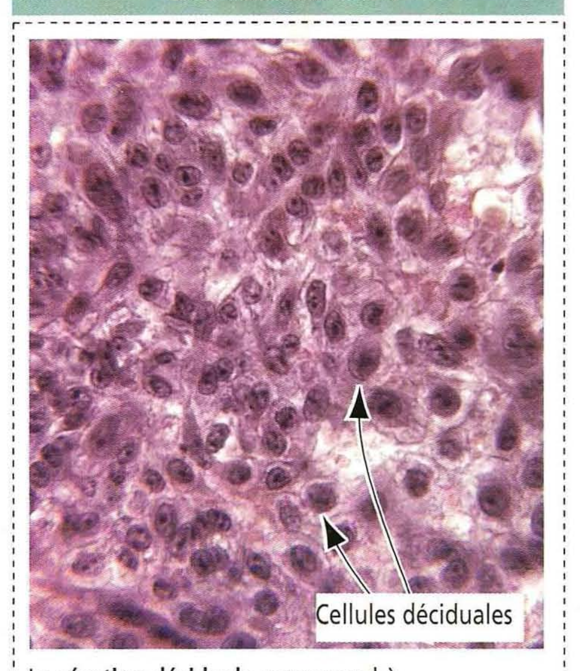
Le contour des glandes tubulaires devient irrégulier et contourné, l'épithélium de revêtement accumule du **glycogène** et des sécrétions riches en glycogène et en glycoprotéines occupent la lumière des glandes. Les vaisseaux sanguins parallèles aux glandes endométriales s'allongent et le chorion cytogène contient un excès de liquide (œdème). La phase sécrétoire est contrôlée à la fois par la **progestérone** et les **œstrogènes** produits dans le corps jaune.

4. À la fin du cycle menstruel, l'involution du corps jaune résulte d'une diminution des taux sanguins d'hormones stéroïdiennes aboutissant à une **phase ischémique** (durant environ une journée). La réduction de l'irrigation sanguine normale — entraînant une **ischémie** transitoire — et l'hypoxie qui en résulte provoquent la nécrose de la couche fonctionnelle de l'endomètre qui est éliminée pendant la phase menstruelle (Figure 22-16).

En cas de grossesse, les **cellules stromales** du chorion cytogène s'hypertrophient et stockent des lipides et du glycogène en réponse à l'augmentation du taux de progestérone (Figures 22-17 et 22-18). Cette modification de l'endomètre est appelée **réaction déciduale** (Lat. *deciduus*, tombant) car la couche fonctionnelle endométriale sera éliminée comme les **caduques** lors de l'accouchement.

Figure 22-17

La cellule déciduale



La **réaction déciduale** correspond à l'hypertrophie des cellules stromales endométriales. L'implantation de l'œuf fécondé dépend de l'imprégnation hormonale de l'endomètre (voir Chapitre 23, Fécondation, formation du placenta et lactation) constitué de glandes endométriales sécrétoires entourées de cellules déciduales. En outre, un taux élevé de progestérone maintient le myomètre dans un état relativement quiescent.

Vascularisation de l'endomètre et menstruation

La vascularisation sanguine de l'endomètre est d'un type particulier. Des **artères arquées** en assurent l'irrigation. Une artère arquée comprend deux parties :

1. un **segment rectiligne** (vascularisant la **couche basale** de l'endomètre).
2. un **segment contourné** (vascularisant la **couche fonctionnelle**).

Le segment contourné s'étire lorsque l'endomètre s'épaissit. Juste avant les règles, **la contraction de l'artère au niveau de l'interface entre le segment droit et le segment contourné réduit le flux sanguin et entraîne la destruction de la couche fonctionnelle de l'endomètre.**

Col utérin

Le col utérin est l'extrémité inférieure de l'utérus. Il fait communiquer la cavité utérine et le vagin par l'intermédiaire de l'**orifice externe** du canal cervical, revêtu dans sa partie interne d'une membrane muqueuse correspondant à l'**endocol**.

Figure 22-18

La cellule déciduale

Cellules déciduales

Les cellules déciduales dérivent de la transformation épithélioïde des **cellules du stroma** endométrial (**réponse déciduale** à l'implantation de l'embryon).

Les cellules déciduales **modulent l'infiltration cellulaire trophoblastique.**

Les cellules déciduales **apportent les nutriments à l'embryon en développement.**

Avec les cellules trophoblastiques, les cellules déciduales **empêchent le rejet immun** de tissus embryonnaires et fœtaux génétiquement différents.

Les cellules déciduales ont une **fonction endocrine** : la production de **prolactine déciduale** — en relation avec la prolactine hypophysaire — jouant un rôle trophique sur le **corps jaune.**

Micrographie électronique tirée de : Cross PC, Mercer KL : Cell and Tissue Ultrastructure. New York, WH Freeman, 1993.

Outre la prolactine déciduale, les cellules déciduales produisent des **prostaglandines** et de la **relaxine.**

Les cellules déciduales possèdent des récepteurs pour les œstrogènes et la progestérone.

Les cellules déciduales sécrètent des **protéines de liaison à l'IGF** qui se fixent sur ce dernier pour empêcher son action proliférative sur les cellules endométriales.

L'endocol contient des **glandes tubuleuses** mucosécrétantes bordées par un épithélium cylindrique comportant quelques cellules ciliées clairsemées (Figure 22-19). Les glandes endocervicales sont entourées par un tissu de soutien musculaire lisse et fibrocollagène contenant d'abondants vaisseaux sanguins. Les glandes tubuleuses endocervicales sont formées par de profondes invaginations (**cryptes**) de l'épithélium superficiel, augmentant la surface des cellules mucosécrétantes.

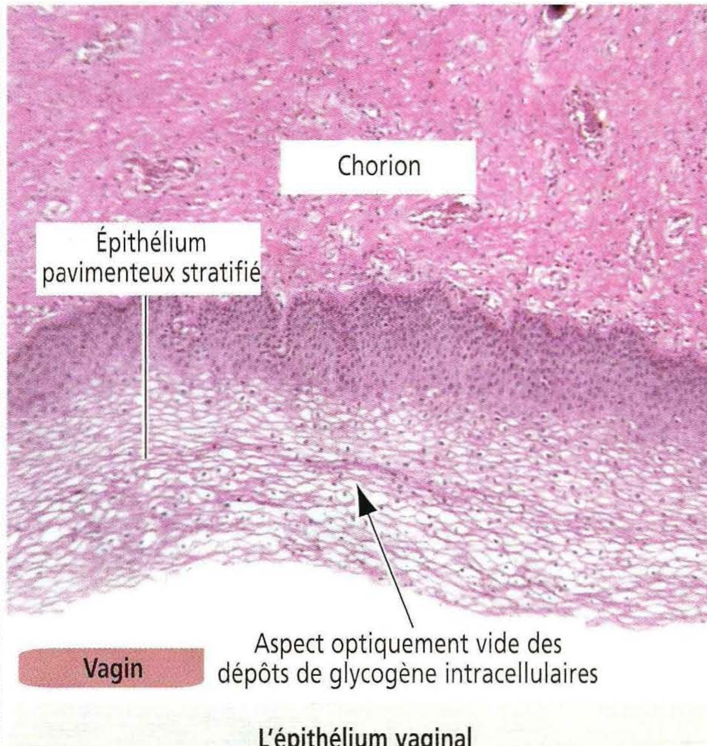
L'activité sécrétoire des **glandes endocervicales**, régulée par les **œstrogènes**, est **maximale au moment de l'ovulation.** Le produit des glandes lubrifie le vagin au cours de l'acte sexuel et agit comme une barrière antibactérienne protectrice bloquant l'accès à la cavité utérine.

Lors de l'ovulation, le mucus est moins visqueux, s'hydrate et possède un pH alcalin, conditions favorables à la migration des spermatozoïdes. Le fort contenu en ions (Na^+, K^+ et Cl^-) est responsable de la **cristallisation du mucus** en forme de feuille de fougère pendant la phase ovulatoire. Ce caractère du mucus cervical est utilisé en clinique pour déterminer le moment le plus favorable à la fécondation.

Figure 22-19

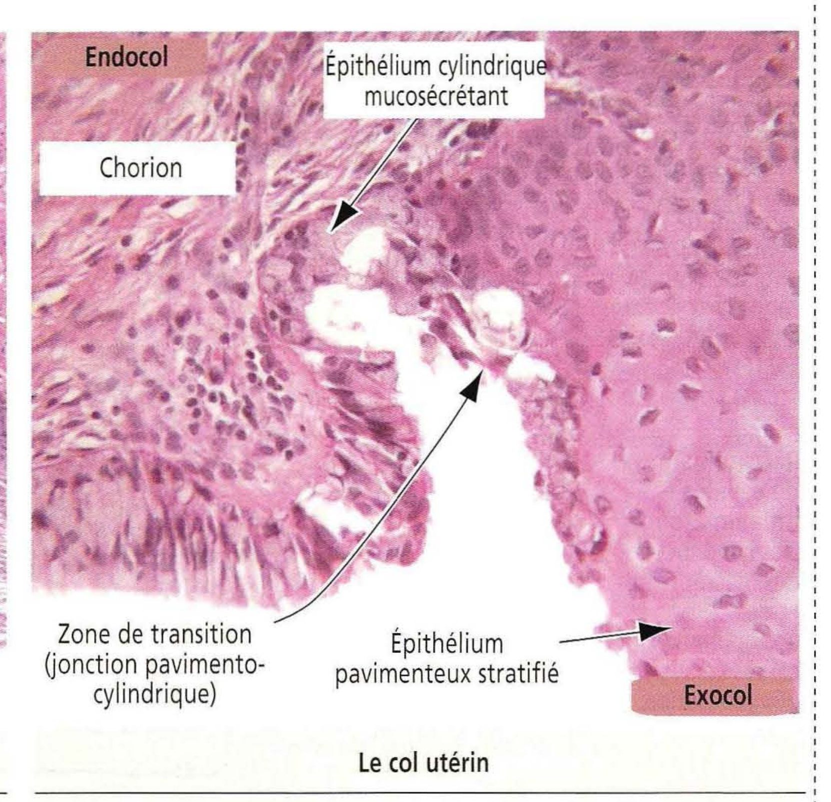
Col utérin et vagin

Épithélium mucosécrétant
Kyste de Naboth
Exocol
Épithélium cylindrique mucosécrétant de l'endocol
Cryptes glandulaires
Canal endocervical
Endocol
Épithélium pavimenteux stratifié de l'exocol
Vagin
Couche musculaire
Membrane muqueuse
Zone de jonction
Cul-de-sac latéral
Exocol



L'épithélium vaginal

L'épithélium pavimenteux stratifié revêtant le vagin contient du glycogène.
Le vagin contient des bactéries commensales, en particulier du *Lactobacillus acidophilus* qui produit de l'**acide lactique** en dégradant le **glycogène**.
L'acide lactique crée un environnement acide à la surface du vagin (pH 3,0) empêchant la prolifération des bactéries mais pas de parasites sexuellement transmissibles comme le ***Trichomonas vaginalis***.
Les antibiotiques peuvent détruire la flore vaginale, et le ***Candida albicans***, champignon commensal du vagin, peut se développer à la surface de la muqueuse.



Le col utérin

Le col utérin comprend deux parties : (1) le **canal endocervical** et (2) l'**exocol**.

Le canal endocervical est bordé par un épithélium cylindrique mucosécrétant s'invaginant dans le chorion sous forme de cryptes glandulaires. L'exocol est bordé d'un épithélium pavimenteux stratifié en continuité avec le revêtement épithélial vaginal.

Avant la puberté, l'épithélium endocervical recouvre la convexité de l'exocol et se retrouve exposé à l'environnement vaginal. La région située entre l'« ancienne » et la « nouvelle » jonction épithéliale pavimento-cylindrique est appelée **zone de jonction (ou zone de transformation)**. Près de 95 % des **néoplasies cervicales intraépithéliales** prennent naissance à ce niveau.

Après l'ovulation, le mucus devient fortement visqueux avec un pH acide, conditions défavorables à la pénétration et à la viabilité des spermatozoïdes. Les glandes endocervicales peuvent s'obstruer, formant des kystes appelés **kystes** ou **œufs de Naboth.**

Application clinique : néoplasie cervicale intra-épithéliale

La portion externe du col utérin, l'**exocol**, est revêtue d'un **épithélium pavimenteux stratifié.** Il existe une modification brutale de l'épithélium au niveau de la jonction entre l'endocol et l'exocol, appelée **zone de jonction** (n.d.t. : ou zone de transition ou encore, zone de transformation).

Au niveau de cette zone, une **dysplasie**, condition anormale mais éventuellement réversible, peut survenir. La dysplasie se caractérise par la désorganisation des cellules épithéliales qui sont éliminées avant d'avoir atteint une maturité complète.

Cependant, la dysplasie peut évoluer vers un carcinome in situ, condition dans laquelle les cellules épithéliales sont très actives mais ne franchissent pas la lame basale (**néoplasie cervicale intraépithéliale** ou **NCI** ; Ang. *cervical intraepithelial neoplasia*, CIN). En l'absence de traitement, la néoplasie évolue vers un **carcinome infiltrant** qui interrompt la continuité de la lame basale et envahit le tissu conjonctif sous-jacent. La dysplasie et le carcinome in situ peuvent être détectés par le **frottis cervical standard** selon la **technique de Papanicolaou.**

Vagin

Le vagin est un conduit fibromusculaire constitué de trois couches :

1. Une **couche muqueuse** interne (épithélium pavimenteux stratifié et chorion hébergeant habituellement des neutrophiles et des lymphocytes ; voir Figure 22-19).
2. Une **couche musculaire** intermédiaire (muscle lisse circulaire et longitudinal).
3. Une **couche adventicielle** externe (tissu conjonctif dense).

La surface de la muqueuse est humidifiée en permanence par le mucus sécrété par les glandes utérines et endocervicales, ainsi que par les glandes vestibulaires majeures ou **glandes de Bartholin.** La paroi du vagin est dépourvue de glandes.

L'épithélium vaginal subit des modifications cycliques au cours du cycle menstruel. La **différenciation de l'épithélium vaginal** est stimulée par les **œstrogènes.** Lors de l'ovulation, l'épithélium stratifié est totalement différencié et on voit d'abondantes cellules pavimenteuses acidophiles sur le frottis de Papanicolaou.

Après l'ovulation, lorsque la **progestérone** prédomine, le nombre de cellules pavimenteuses diminue et des cellules plus basophiles apparaissent, ainsi que des neutrophiles et des lymphocytes. Le frottis vaginal fournit une information rapide sur les taux d'œstrogènes et de progestérone au cours du cycle menstruel et est aussi utilisé pour le suivi du statut hormonal au cours de la grossesse.

Mont de Vénus, grandes lèvres et petites lèvres

Le mont de Vénus, les grandes lèvres et les petites lèvres sont des structures cutanées modifiées. Le **mont de Vénus** est constitué de peau bordée d'un **épithélium pavimenteux stratifié kératinisé** avec des follicules pileux recouvrant le tissu adipeux sous-cutané qui protège la symphyse pubienne.

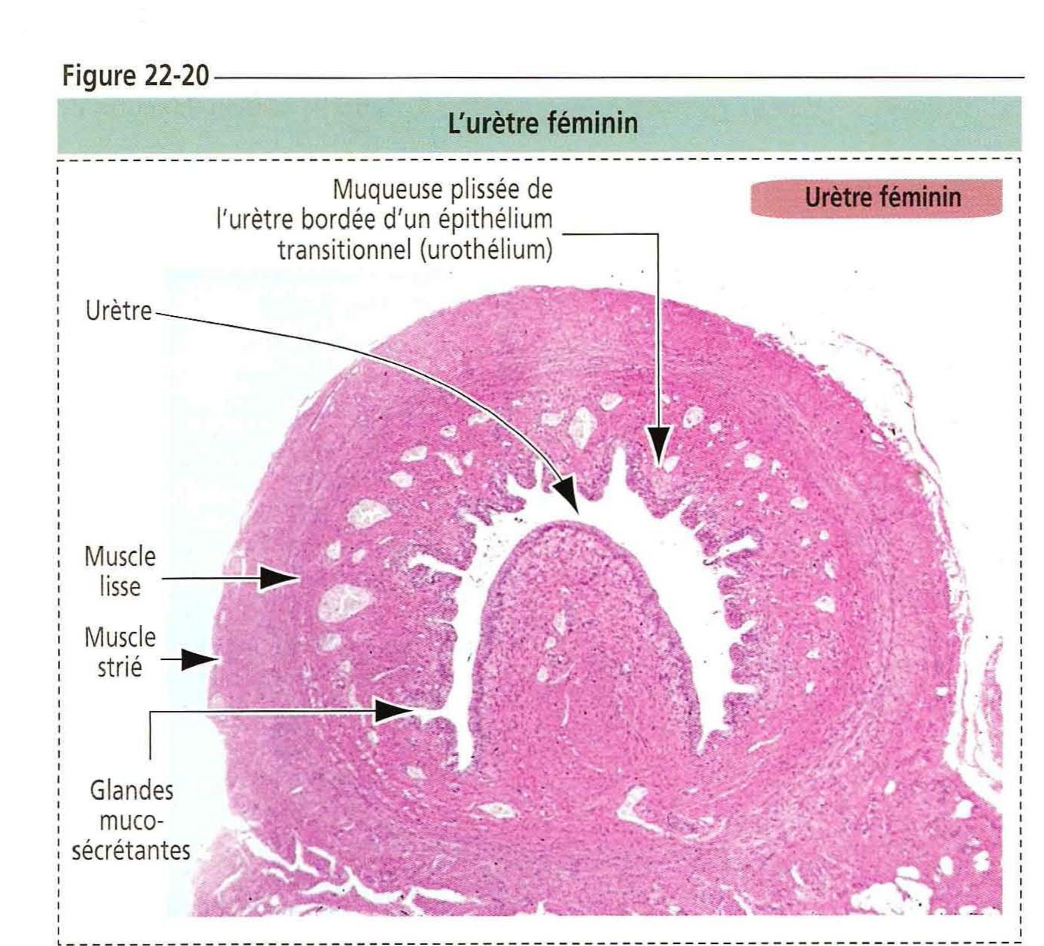
Les **grandes lèvres** sont des extensions du mont de Vénus de chaque côté de l'orifice vaginal. En plus des follicules pileux et des glandes (**glandes sudoripares** apocrines et **glandes sébacées**) recouvrant le renflement adipeux, on trouve des fibres musculaires lisses dans la graisse sous-cutanée. Les follicules pileux et l'accumulation de graisse sont régulés par les hormones sexuelles à l'approche de la maturité sexuelle (entre 10 et 13 ans).

Les **petites lèvres** sont des replis cutanés dépourvus de tissu adipeux et de follicules pileux mais contenant d'abondants vaisseaux sanguins, des fibres élastiques et des glandes sébacées s'ouvrant directement à la surface de l'épiderme pigmenté par la mélanine. La pigmentation de l'épiderme des grandes et des petites lèvres apparaît au début de la puberté.

L'**hymen** correspond à la limite entre les organes génitaux internes et externes. Il est constitué d'une fine membrane fibreuse bordant la partie inférieure du vagin, recouverte sur sa face externe par un **épithélium pavimenteux stratifié kératinisé** et sur sa face

Figure 22-20

L'urètre féminin



interne par un **épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé** contenant du glycogène (comme l'épithélium vaginal).

Le **clitoris**, situé sous le mont de Vénus, est l'équivalent féminin du pénis. Comme ce dernier, il est constitué de deux corps caverneux situés côte à côte (tissu vasculaire érectile) séparés par un septum, entourés d'une gaine de tissu fibreux collagène. Le clitoris est partiellement recouvert de peau contenant de nombreux nerfs et récepteurs sensoriels mais dépourvue de follicules pileux et de glandes.

Méat urétral et glandes (glandes para-urétrales et glandes de Bartholin)

Le méat urétral communique avec l'extérieur à proximité du clitoris. Les **glandes para-urétrales de Skène** se distribuent autour du méat et sont bordées d'un **épithélium cylindrique pseudostratifié**.

Les **glandes vulvo-vaginales de Bartholin** sont situées à la partie inférieure du vagin et sont formées d'acini de cellules mucosécrétantes. Un canal recouvert d'un épithélium transitionnel relie ces glandes aux faces postéro-latérales du vagin.

L'**urètre féminin** est recouvert d'une muqueuse plissée bordée par un **épithélium transitionnel** se transformant d'abord en un épithélium cylindrique pseudostratifié puis, près du méat urétral, en un épithélium pavimenteux stratifié peu kératinisé. On observe des glandes mucosécrétantes dans la **muqueuse** (Figure 22-20).

La **paroi musculaire** est constituée d'une **unique couche longitudinale de muscle lisse (sphincter involontaire)**. Une **couche circulaire de muscle strié (sphincter volontaire)** se dispose à l'extérieur de la couche musculaire lisse. Un tissu conjonctif riche en fibres élastiques fournit un support à ces deux couches musculaires.

23. FÉCONDATION, FORMATION DU PLACENTA ET LACTATION

La fécondation

Deux évènements sont indispensables à la réalisation de la fécondation : (1) la **maturation des spermatozoïdes** dans l'épididyme et (2) la **capacitation des spermatozoïdes** dans le tractus génital féminin.

Les spermatozoïdes libérés du testicule et pénétrant dans le canal épididymaire sont animés d'un **mouvement circulaire**. Après un **processus de maturation** de 2 semaines, comportant le transit le long de l'épididyme et le stockage dans la queue de l'épididyme, les spermatozoïdes ont acquis la **mobilité vers l'avant** nécessaire à la fécondation. Après l'éjaculation, les spermatozoïdes subissent un **processus de capacitation** dans l'utérus et la fécondation de l'ovule ou œuf peut survenir dans la trompe de Fallope.

Il faut retenir que **pour être fécondant, un spermatozoïde doit avoir subi à la fois une maturation complète et une capacitation permettant la fusion spermatozoïde-ovule**. La capacitation peut être induite in vitro, ce qui permet de réaliser une fécondation in vitro.

Nous avons vu précédemment que la **tête du spermatozoïde** comprend trois composants : (1) le **noyau condensé**, (2) la **cape acrosomiale** et (3) la **membrane plasmique**.

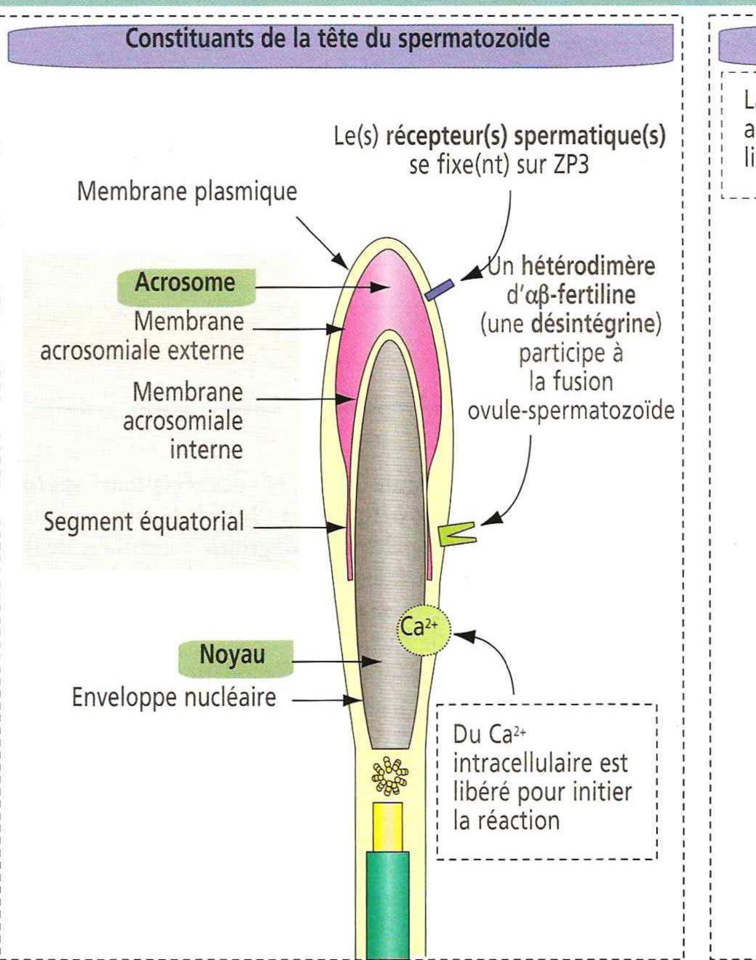
Le **noyau condensé** est constitué d'un ADN génomique recouvert de protamines très basiques. Il n'y a pas de nucléosomes car les histones somatiques ont été remplacées par des protamines.

La **cape acrosomiale** est formée de trois constituants (Figure 23-1) : (1) la **membrane acrosomiale externe**, (2) la **membrane acrosomiale interne** et (3) des **enzymes hydrolytiques** (principalement de la **hyaluronidase** et de l'**acrosine**, dérivée d'un précurseur, la **pro-acrosine**).

La portion fine de la cape acrosomiale, s'étendant vers la queue, est le **segment équatorial**.

Figure 23-1

La réaction acrosomiale



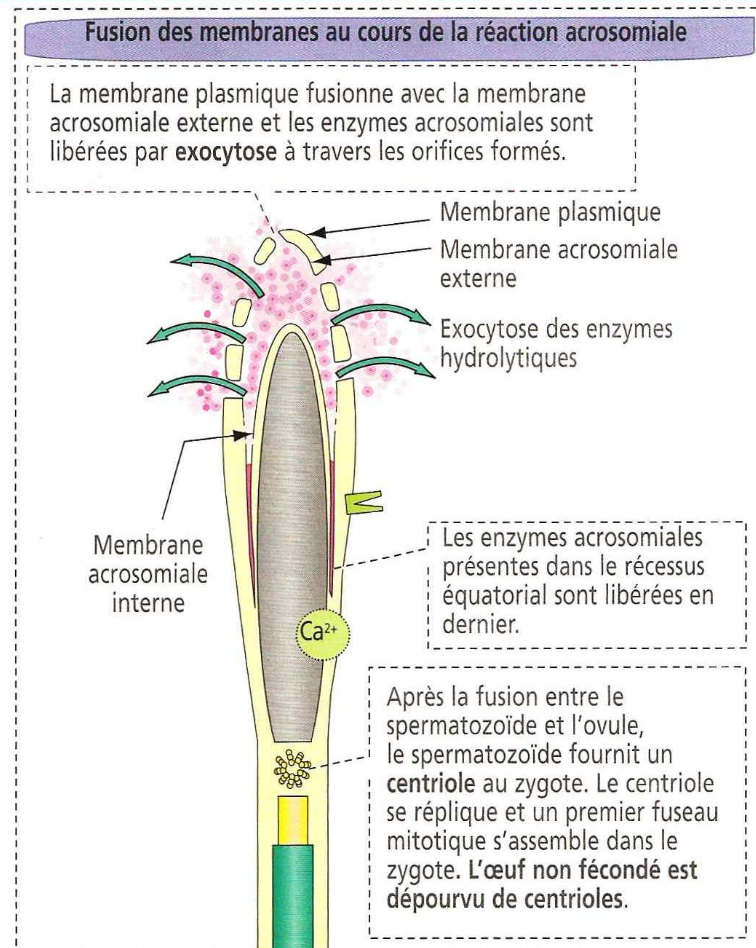
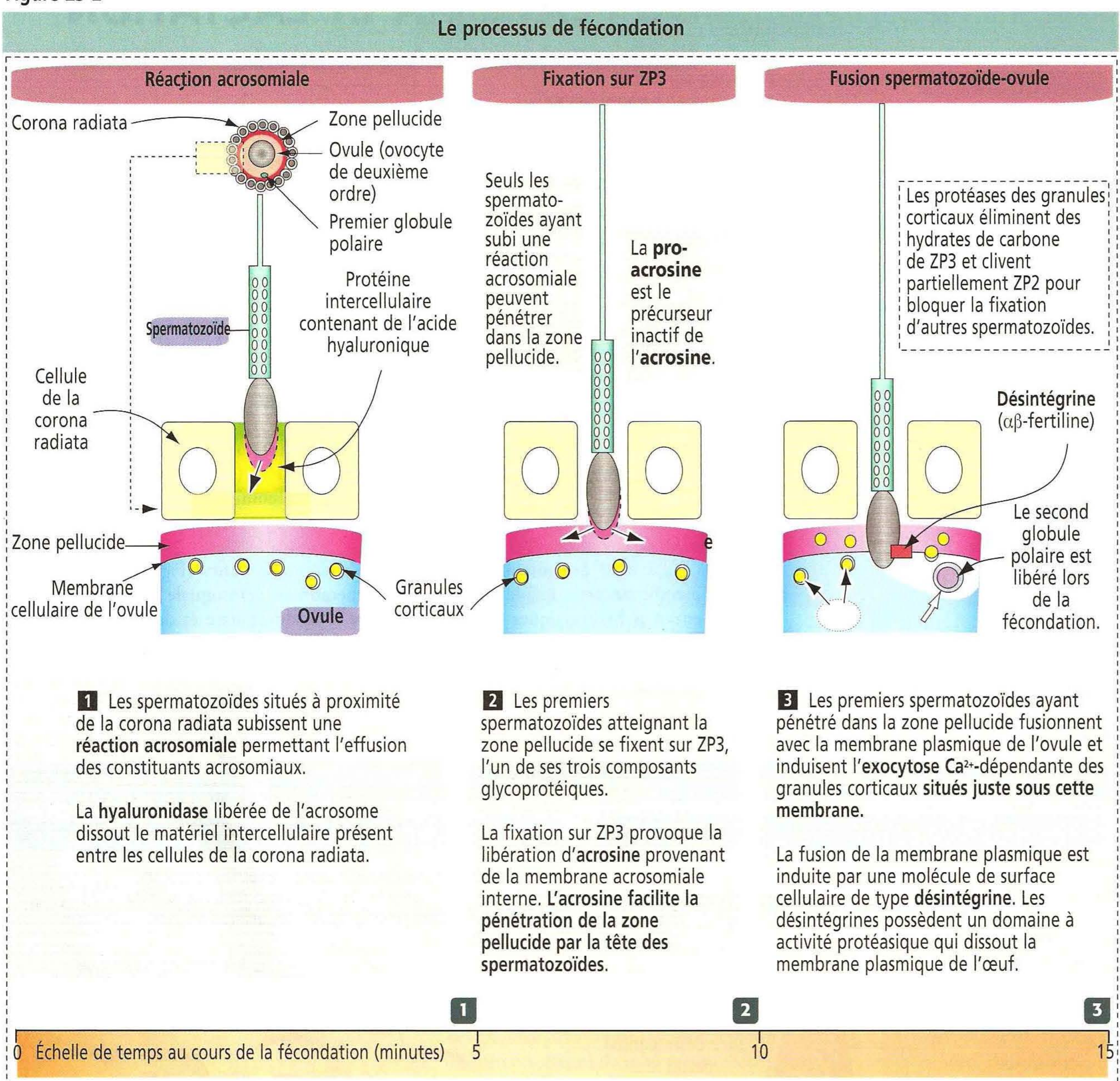


Figure 23-2



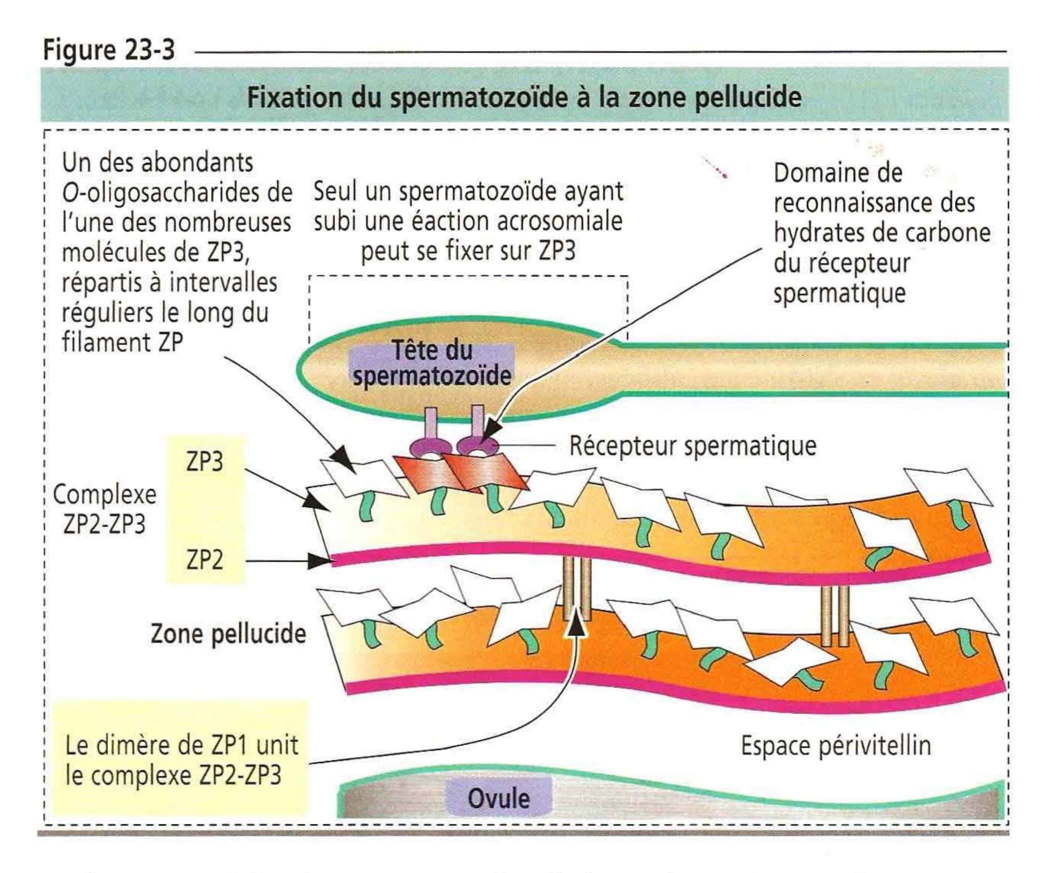
La **membrane plasmique** exprime (voir Figure 23-1) : (1) des **récepteurs spermatiques** ayant une affinité de liaison pour la **zone pellucide** et (2) de la **fertiline**, un hétérodimère membre de la famille des protéines appelées **désintégrines**, constituées de trois domaines spécifiques : un domaine **métalloprotéase**, un domaine **peptide de fusion** et un domaine **désintégrine**. La fertiline est insérée dans la membrane plasmique du spermatozoïde, en regard du segment équatorial de l'acrosome.

Les trois principaux évènements survenant lors de la fécondation sont successivement (Figure 23-2) la réaction acrosomiale, la fixation du spermatozoïde à ZP3, une glycoprotéine de la zone pellucide (Figure 23-3), et la fusion spermatozoïde-œuf (Figure 23-4).

L'**hétérodimère de fertiline α et β**, en association avec le **CD9**, une protéine membre de la famille des **tétraspanines**, participe à la fusion des membranes plasmiques du spermatozoïde et de l'ovule (voir Figure 23-4). Après fixation du domaine désintégrine à l'intégrine $\alpha_3\beta_1$, **une intégrine de la membrane plasmique de l'ovule**, le domaine peptide de fusion de la fertiline β induit la fusion des membranes plasmiques adjacentes du spermatozoïde et de l'ovule en présence de CD9.

Figure 23-3

Fixation du spermatozoïde à la zone pellucide



À proximité de l'ovule et en présence de Ca^{2+}, la membrane plasmique fusionne avec la membrane acrosomiale externe. Ce phénomène est appelé **réaction acrosomiale.** De petites ouvertures créées par la fusion membranaire facilitent la libération d'enzymes hydrolytiques (voir Figures 23-1 et 23-2). La région équatoriale de l'acrosome ne participe pas au processus de fusion membranaire à cet instant.

La zone pellucide

Chez tous les mammifères, la membrane plasmique de l'ovule est entourée d'une zone pellucide de 6 à 7 µm d'épaisseur produite par l'œuf. La zone pellucide n'est composée

Figure 23-4

Interaction désintégrine (fertiline)-intégrine au cours de la fusion du spermatozoïde et de l'ovule

Désintégrine
Fertiline α et β, un hétérodimère
Espace périvitellin
Zone pellucide
Domaine désintégrine
Peptide de fusion
Tête du spermatozoïde
Spermatozoïde ayant subi une réaction acrosomiale
CD9, une tétraspanine
$\alpha_3\beta_1$
Ovule

Le **domaine peptide de fusion** induit la **fusion de la membrane plasmique spermatique** avec **celle de l'ovule**. Cette fusion membranaire survient après **fixation de la désintégrine** sur le **récepteur $\alpha_3\beta_1$-intégrine,** en présence de **CD9**, une protéine membre de la famille des **tétraspanines.**

Tête du spermatozoïde
Fusion membranaire
Ovule

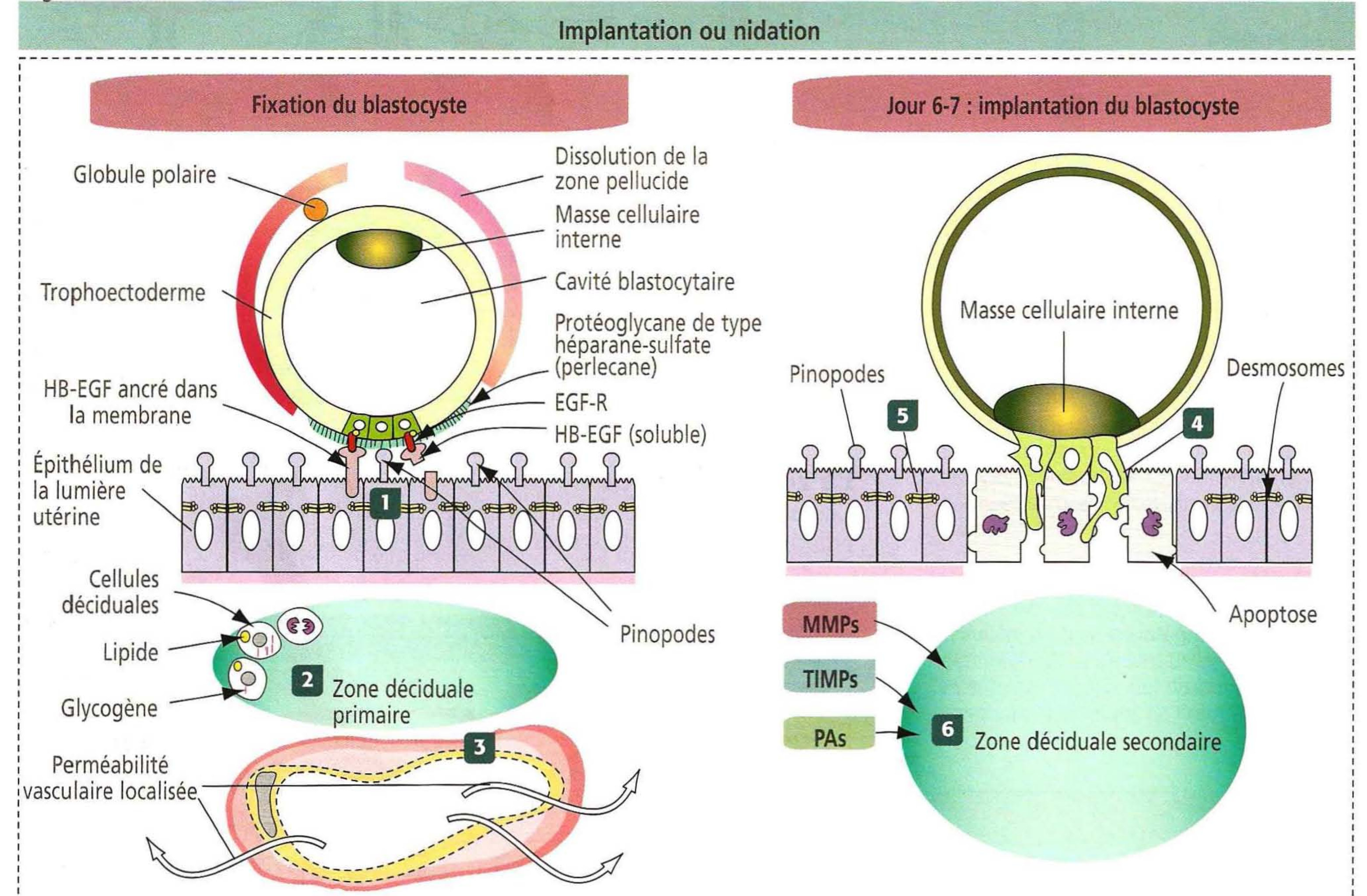
que de trois glycoprotéines (voir Figure 23-4) : **ZP1**, un dimère de 200 kDa ; **ZP2**, de 120 kDa ; et **ZP3**, de 83 kDa.

ZP2 et ZP3 interagissent pour former de longs complexes filamenteux unis, à intervalles réguliers, par des dimères de ZP1. Au cours de la fixation du spermatozoïde, des ***O*-oligosaccharides** liés à ZP3 interagissent avec les récepteurs spermatiques. **Seuls les spermatozoïdes ayant subi une réaction acrosomiale peuvent interagir avec ZP3.**

Formation du placenta

Le placenta et les membranes fœto-embryonnaires (amnios, cœlome extra-embryonnaire, allantoïde et vésicule vitelline) protègent l'embryon-fœtus et assurent sa nutrition, sa respiration, son excrétion et sa production hormonale pendant son développement. Les membranes sont formées par l'embryon. L'embryon et l'endomètre maternel commencent ensemble à former le placenta dès l'implantation du blastocyste dans l'endomètre.

Figure 23-5



1 Au niveau du site d'apposition du blastocyste, les cellules utérines endométriales expriment le **facteur de croissance *heparin-binding EGF-like*** (**HB-EGF**), ayant une affinité de liaison pour les **protéoglycanes de type héparane-sulfate** et pour le **récepteur de l'EGF** (**EGF-R**) situés à la surface du trophoectoderme. La fixation d'HB-EGF membranaire ou soluble au récepteur de l'EGF induit l'auto-phosphorylation du récepteur. Le domaine apical des cellules épithéliales utérines est doté de micro-expansions, les **pinopodes**, interagissant avec les microvillosités de la surface apicale des cellules trophoectodermiques.

2 Les cellules déciduales deviennent épithélioïdes et prolifèrent, entraînant la formation de la **zone déciduale primaire**. Cette dernière est composée de fibronectine, de laminine, d'entactine et de collagène de types I, III, IV et V. Les protéines morphogénétiques osseuses 2 et 7, le facteur de croissance fibroblastique-2, Wnt-4 et des protéines de la famille *Hedgehog* sont exprimées à ce niveau.

3 On observe une **perméabilité vasculaire localisée** au niveau du site d'implantation.

4 Les prolongements des cellules trophoectodermiques pénètrent entre les cellules de la lumière utérine qui subissent une apoptose.

5 Une diminution du nombre des desmosomes facilite la pénétration de l'embryon.

6 Une zone déciduale secondaire remplace la zone déciduale primaire. Des métalloprotéases matricielles (**MMPs**), des inhibiteurs tissulaires des MMPs (**TIMPs**), des activateurs du plasminogène (**PAs**) et des inhibiteurs régulent le **remodelage de la zone déciduale** en présence de **prostaglandine 2**.

Chronologie de la fécondation du transport de l'œuf et de l'implantation du blastocyste

1. La **fécondation** survient dans la trompe de Fallope dans les 24 à 48 heures suivant l'ovulation.
2. L'évolution de l'œuf fécondé, appelé **zygote**, vers le **stade morula**, s'effectue lorsque l'embryon — entouré de la zone pellucide — se déplace à travers la trompe de Fallope.
3. La morula apparaît dans la cavité utérine 2 à 3 jours après la fécondation.
4. L'embryon, devenu à présent un **blastocyste**, se débarrasse de la zone pellucide 72 heures après avoir pénétré dans la cavité utérine.
5. L'implantation survient 6 à 7 jours après la fécondation. Elle comprend deux phases : (1) l'**apposition** du blastocyste à la surface de l'endomètre et (2) l'**implantation** du blastocyste médiée par les **cellules trophoblastiques** pénétrant dans l'épithélium utérin.
6. Le blastocyste est complètement inclus dans l'endomètre réceptif au 10e jour après la fécondation. La **réceptivité utérine** — correspondant aux 20 à 24e jours d'un cycle menstruel régulier de 28 jours — se définit par l'état optimal de la maturation endométriale pour l'implantation du blastocyste. La réceptivité utérine fait intervenir un stroma endométrial vascularisé et œdémateux, des glandes sécrétoires endométriales et des microexpansions apicales, les **pinopodes**, du domaine apical des cellules bordant la lumière de l'endomètre.
7. Des cellules syncytiotrophoblastiques différenciées colonisent une partie du myomètre (**invasion interstitielle**) et les vaisseaux sanguins utérins de voisinage (**invasion endovasculaire**).
8. La **circulation utéroplacentaire** se met en place lorsque les cellules trophoblastiques sont en contact direct avec le sang maternel.

Implantation du blastocyste (nidation)

L'implantation du blastocyste dans l'endomètre nourricier implique : (1) l'adhésion initiale **instable** du blastocyste à la surface de l'endomètre, appelée **apposition**, suivie d'une phase d'adhésion **stable**, et (2) la **décidualisation** du stroma endométrial (Figure 23-5).

La chronologie de la préimplantation et de l'implantation est extrêmement précise, comme la préparation du site d'implantation. Au 4e jour de la grossesse, l'embryon — au stade de blastocyste — est dans la cavité utérine. L'effet coordonné des œstrogènes et de la progestérone ovariens a déjà conditionné l'endomètre pour la nidation, incluant une augmentation de la perméabilité vasculaire endométriale au niveau du site d'implantation. Le **blastocyste se débarrasse de sa zone pellucide**, provoquant ainsi le contact entre son revêtement épithélial trophoectodermique et l'épithélium luminal utérin. Si la zone pellucide n'est pas éliminée, l'implantation ne peut se réaliser. Un défaut de décidualisation du stroma utérin peut aboutir à un avortement spontané.

L'attachement médié par le trophoblaste et l'implantation qui en résulte dépendent : (1) d'un facteur de croissance de la famille des facteurs transformants-α, l'***heparin-binding epidermal growth factor-like*** (HB-EGF), sous forme liée à la membrane des cellules épithéliales de la lumière utérine ou sous forme soluble et (2) de la forte affinité de liaison de l'HB-EGF pour le **récepteur du facteur de croissance épidermique** (EGF-R), qui s'autophosphoryle, et pour le **protéoglycane de type héparane-sulfate** (également appelé perlecane) présents à la surface du trophoectoderme.

Lors de l'implantation (voir Figure 23-5), les expansions cytoplasmiques des cellules trophoblastiques interagissent avec de petites expansions de la face apicale des cellules épithéliales utérines, appelées **pinopodes**, et pénètrent dans les espaces situés entre les cellules endométriales luminales. Cette pénétration est favorisée par une diminution du nombre des desmosomes unissant les cellules endométriales qui évoluent vers l'apoptose. La **zone déciduale primaire** est remodelée par l'action de protéases (voir Figure 23-5) et une **zone déciduale secondaire** héberge l'embryon en cours d'implantation.

Le trophoblaste se différencie en (1) une couche interne de **cellules cytotrophoblastiques**, **mononucléées**, mitotiquement actives, et (2) une couche externe de **cellules syncytiotrophoblastiques plurinucléées** au pôle embryonnaire, en regard de l'endomètre. La masse du syncytiotrophoblaste envahit l'endomètre (formé de glandes, de stroma et de vaisseaux sanguins) et entoure bientôt totalement l'embryon.

Le blastocyste contient une cavité liquidienne et une **masse cellulaire interne** excentrée donnant naissance à l'embryon et à certains tissus extraembryonnaires. Les cellules trophoblastiques en contact avec la masse cellulaire interne commencent à former la **cavité choriale** (ou cœlome extraembryonnaire). La cavité choriale comprend deux composants : le trophoblaste et le mésoderme extraembryonnaire sous-jacent.

L'infiltration de l'endomètre et du tiers interne du myomètre, processus appelé **invasion interstitielle**, est déterminée par l'action d'**enzymes protéolytiques** sécrétoires libérées par le **syncytiotrophoblaste**. Les protéases érodent les branches des artères utérines spiralées pour former des espaces ou lacunes de sang maternel à l'intérieur de la masse du syncytiotrophoblaste. Cette érosion endométriale, appelée **invasion endovasculaire**, initie la **circulation utéroplacentaire primitive** et correspond à l'ébauche du futur **espace intervilleux**.

Le syncytiotrophoblaste commence à sécréter de la **gonadotrophine chorionique humaine** (hCG) dans les lacunes maternelles. La sécrétion d'œstrogènes et de progestérone par le corps jaune est à présent sous le contrôle de l'hCG.

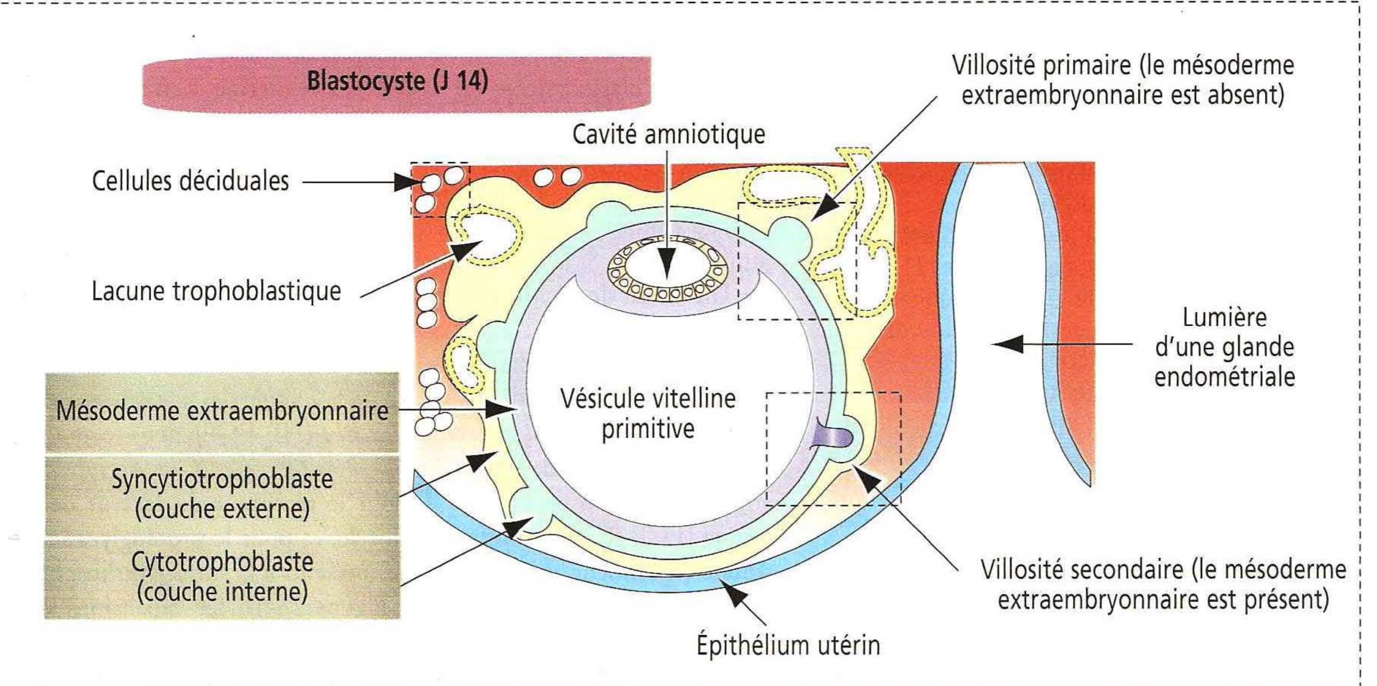
Du **côté maternel**, **les cellules déciduales** situées à proximité des cellules syncytiotrophoblastiques invasives dégénèrent et libèrent du glycogène et des lipides, fournissant ainsi, avec le sang maternel des lacunes, ses premiers éléments nutritifs à l'embryon en développement.

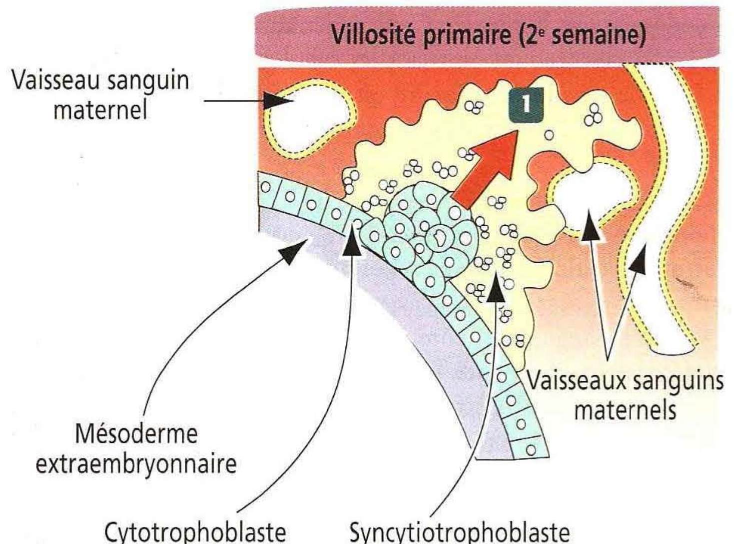
La caduque (ou décidue) fournit un environnement immuno-protecteur à l'embryon en développement. La réaction déciduale implique (1) la production de substances immunosuppressives (prostaglandines principalement) par les cellules déciduales pour inhiber l'activation des cellules T du stroma endométrial et (2) l'infiltration du stroma endométrial par des leucocytes qui sécrètent de l'**interleukine-2** empêchant le rejet de l'embryon par les tissus maternels.

Les cellules syncytiotrophoblastiques sont dépourvues des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité impliquées dans les réactions de rejet.

Figure 23-6

Villosités choriales primaires et secondaires



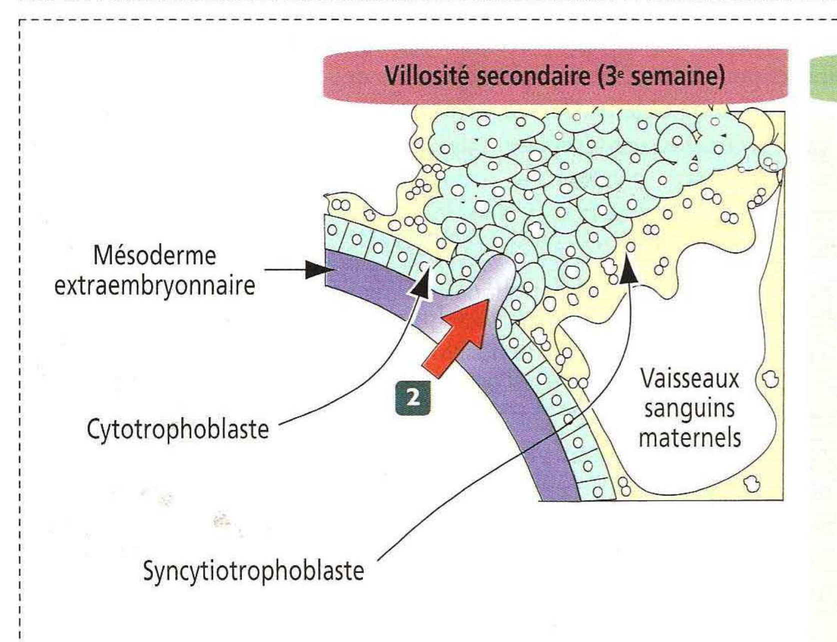


Villosité primaire

Le **syncytiotrophoblaste** forme un réseau de cordons interconnectés envahissant l'endomètre et érodant les capillaires maternels pour constituer des espaces confluents appelés **lacunes trophoblastiques**. Ces lacunes formeront l'**espace intervilleux** après le développement des villosités tertiaires.

1 Les **cellules cytotrophoblastiques**, entourant le blastocèle, infiltrent le réseau syncytiotrophoblastique.

Une villosité primaire est formée d'un axe de cytotrophoblaste recouvert d'une couche de syncytiotrophoblaste plurinucléée.



Villosité secondaire

2 Le mésoderme extraembryonnaire pénètre dans les villosités primaires qui deviennent des **villosités secondaires**.

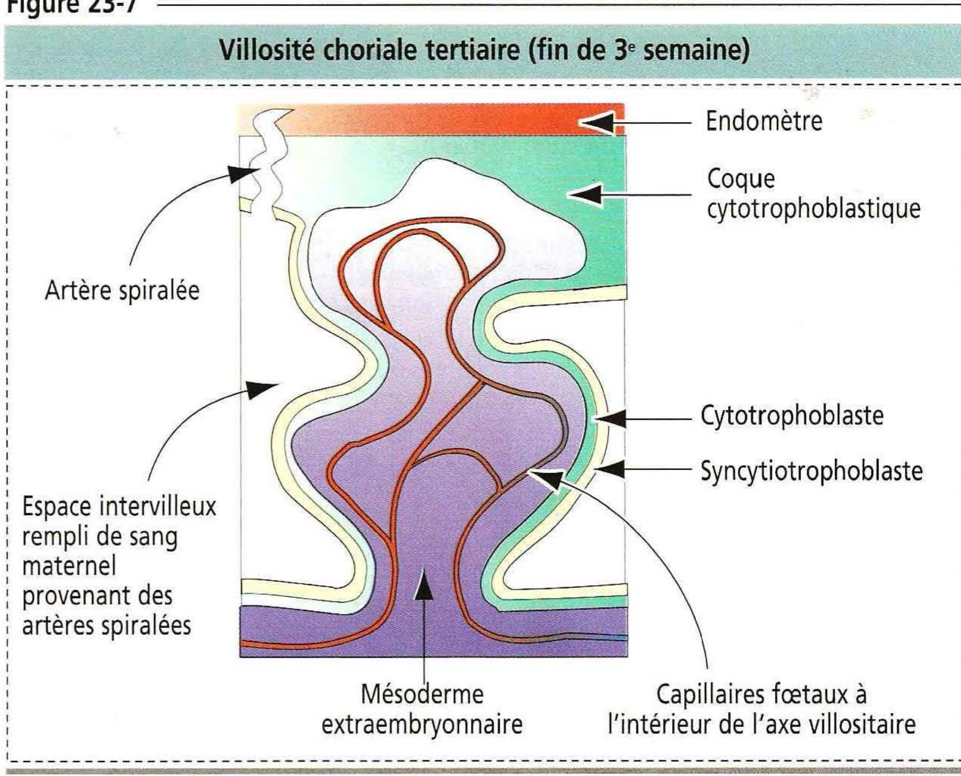
Une villosité secondaire est formée par (1) un axe interne de mésoderme extraembryonnaire ; (2) une couche intermédiaire de cytotrophoblaste ; et (3) une couche externe de syncytiotrophoblaste.

La couche de cytotrophoblaste des villosités secondaires adjacentes croît en direction de l'endomètre (correspondant à présent à la caduque basilaire) et fusionne avec lui pour former la **coque cytotrophoblastique**.

La coque cytotrophoblastique amarre les villosités à l'endomètre.

Figure 23-7

Villosité choriale tertiaire (fin de 3e semaine)



Formation des villosités primaires, secondaires et tertiaires

À la fin de la deuxième semaine, les cellules cytotrophoblastiques prolifèrent sous l'influence du mésoderme extraembryonnaire et s'étendent dans la masse du syncytiotrophoblaste, formant les **villosités primaires** (Figure 23-6).

Figure 23-8

Différences entre la veine ombilicale et l'artère ombilicale

Veine ombilicale

Artère ombilicale

Les artères ombilicales sont **dépourvues de** limitante élastique interne.

La veine ombilicale **possède une limitante élastique interne.**

Tunique musculaire

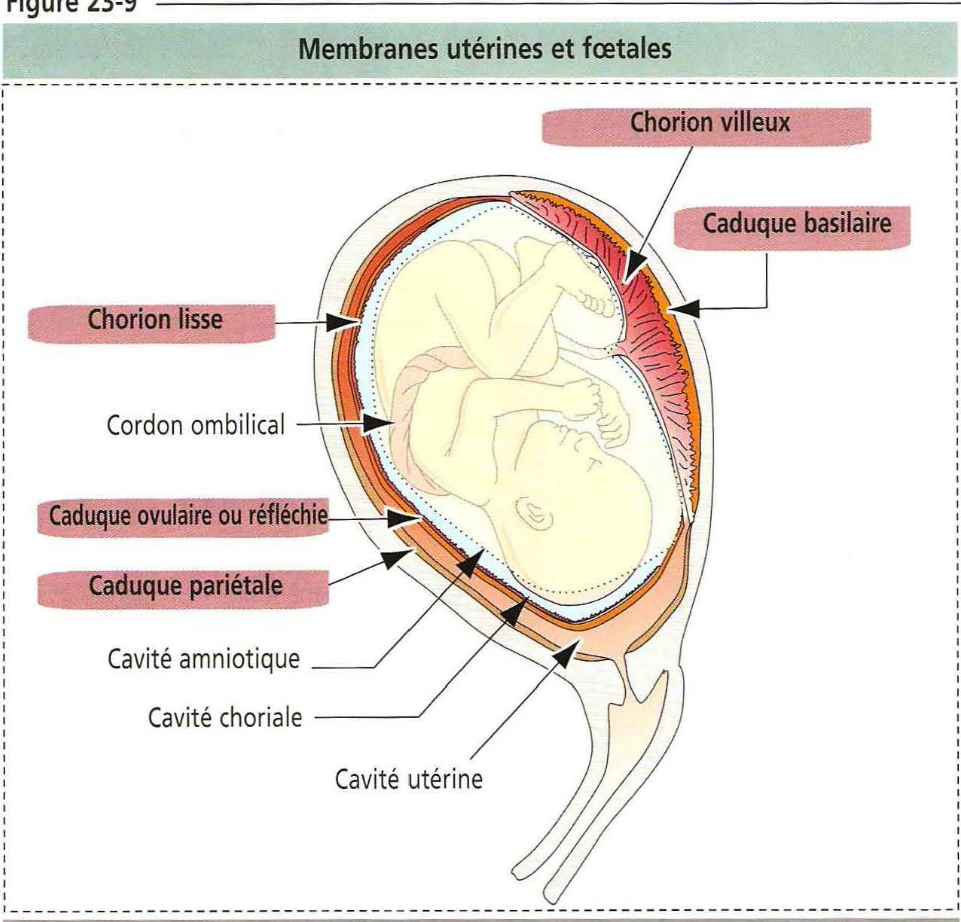
Lumière

Tunique musculaire

Lumière

Figure 23-9

Membranes utérines et fœtales



Les villosités primaires représentent la première étape du développement des villosités placentaires. En coupe transversale, une villosité primaire est formée d'un axe central de cellules cytotrophoblastiques recouvert de syncytiotrophoblaste.

Au début de la troisième semaine, le **mésoderme extraembryonnaire** s'étend à l'intérieur des villosités primaires de cytotrophoblaste et de syncytiotrophoblaste, formant les **villosités secondaires** (voir Figure 23-6). Les villosités secondaires recouvrent toute la surface de la cavité choriale (ou cœlome extraembryonnaire). En coupe transversale, une villosité secondaire est formée d'un axe central de mésoderme extraembryonnaire, entouré d'une couche intermédiaire de cytotrophoblaste et d'une couche externe de syncytiotrophoblaste.

Aussitôt après, les cellules du mésoderme extraembryonnaire se différencient en cellules de capillaires sanguins, formant les **villosités tertiaires** (Figure 23-7). Les villosités secondaires et tertiaires diffèrent par la présence de capillaires dans ces dernières. Les capillaires des villosités tertiaires se connectent entre eux pour former des **réseaux artériocapillaires** aboutissant au cœur de l'embryon.

En coupe transversale, une villosité tertiaire est constituée d'un axe central de mésoderme extraembryonnaire contenant des capillaires, entouré d'une couche intermédiaire de cytotrophoblaste et d'une couche externe de syncytiotrophoblaste.

Les évènements suivants surviennent tandis que les villosités tertiaires poursuivent leur développement :

1. Les cellules cytotrophoblastiques s'étendent au-delà du syncytiotrophoblaste pour former la **coque cytotrophoblastique**, reliant la cavité choriale à l'endomètre.
2. Certaines villosités, appelées **villosités-souches** ou « **villosités crampons** », s'amarrent à la coque cytotrophoblastique.
3. D'autres villosités, dites **villosités flottantes** ou **terminales** croissent à partir des faces latérales des villosités-souches et sont directement en contact avec le sang maternel de l'espace intervilleux.

Les villosités choriales ou placentaires recouvrent l'ensemble de la cavité choriale jusqu'au début de la huitième semaine. À ce stade, les villosités associées à la caduque ovulaire dégénèrent, formant un **chorion lisse**.

Caractères histologiques du placenta

Le placenta mature mesure 3 cm d'épaisseur, a un diamètre de 20 cm et un poids d'environ 500 g. Le **côté fœtal** est lisse et associé à la membrane amniotique. Le **côté mater-**

Figure 23-10

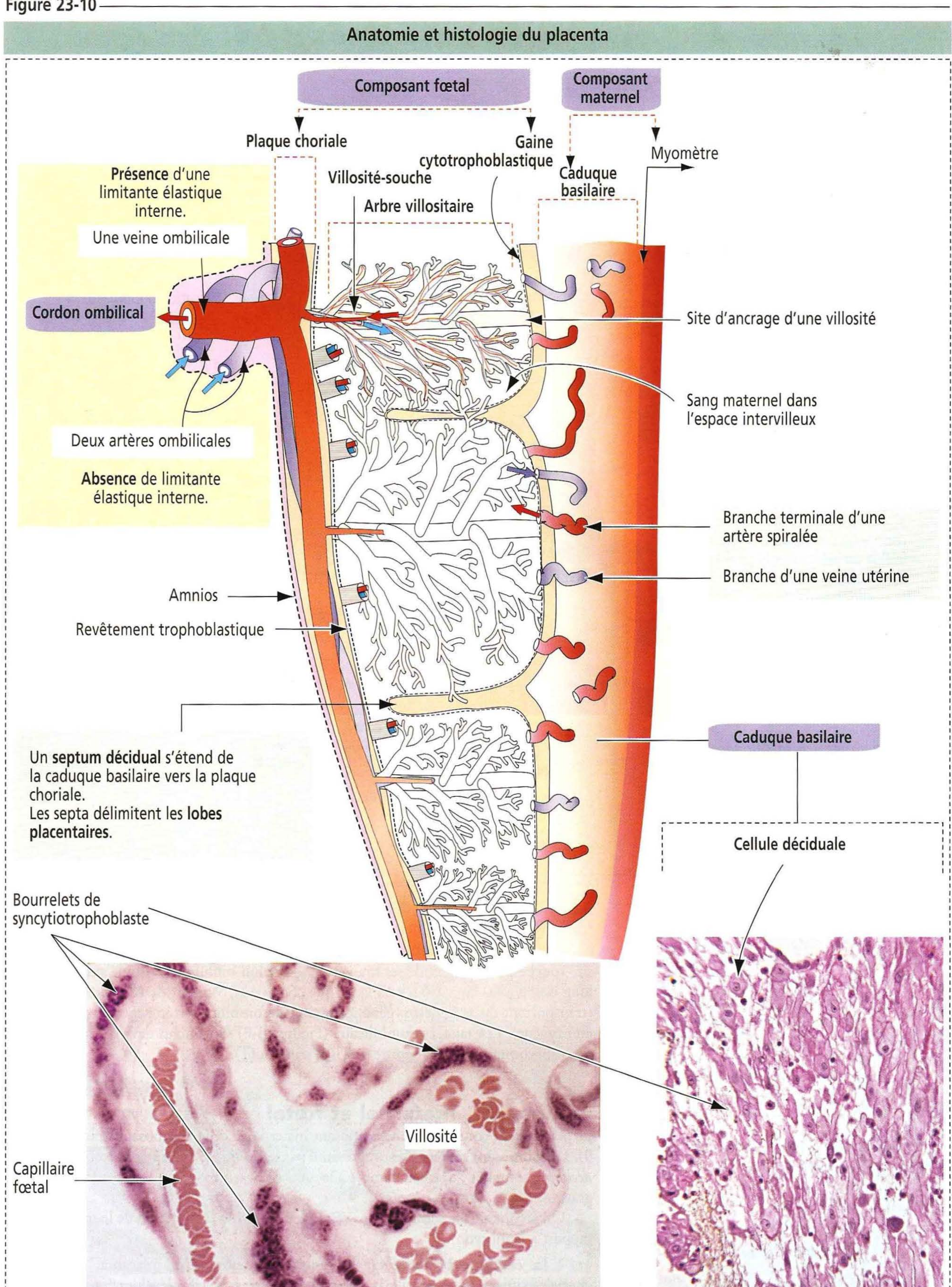
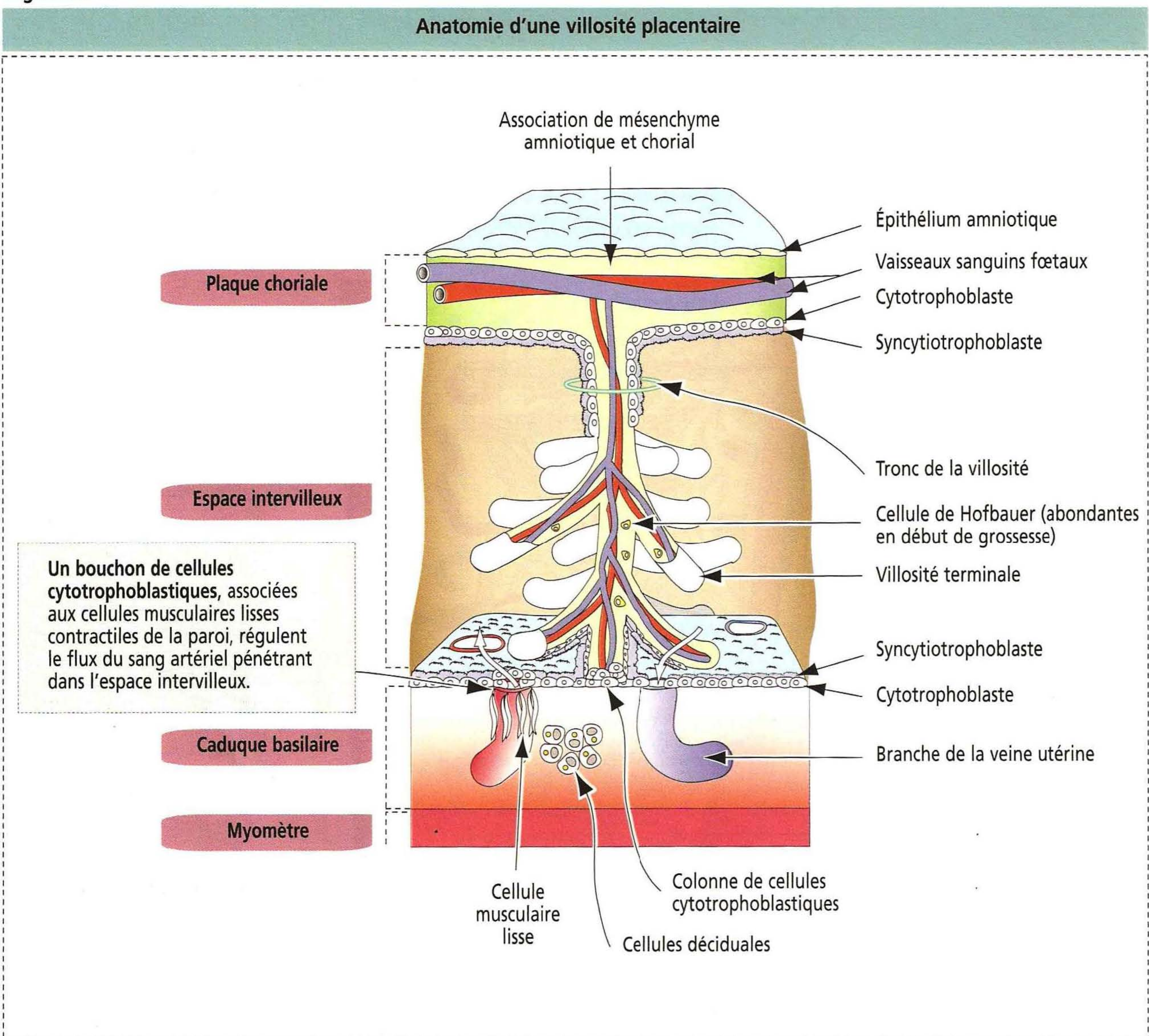

Anatomie et histologie du placenta
Composant fœtal
Composant maternel
Plaque choriale
Gaine cytotrophoblastique
Myomètre
Caduque basilaire
Présence d'une limitante élastique interne.
Villosité-souche
Arbre villositaire
Une veine ombilicale
Cordon ombilical
Site d'ancrage d'une villosité
Sang maternel dans l'espace intervilleux
Deux artères ombilicales
Absence de limitante élastique interne.
Branche terminale d'une artère spiralée
Branche d'une veine utérine
Amnios
Revêtement trophoblastique
Caduque basilaire
Un septum décidual s'étend de la caduque basilaire vers la plaque choriale.
Les septa délimitent les lobes placentaires.
Cellule déciduale
Bourrelets de syncytiotrophoblaste
Villosité
Capillaire fœtal

Figure 23-11

Anatomie d'une villosité placentaire



nel est subdivisé en 30 à 35 **lobes** par des **septa placentaires** provenant de la caduque basilaire et s'étendant vers la plaque choriale.

Chaque lobe contient plusieurs **cotylédons**, dont chacun est constitué d'une villosité-souche principale et de ses branches. Le **cordon ombilical**, enroulé sur lui-même et long de 50 à 60 cm, s'attache à la plaque choriale et contient **deux artères ombilicales** (transportant du sang désoxygéné) et **une veine ombilicale** (transportant du sang riche en oxygène). Les vaisseaux ombilicaux (Figure 23-8) sont inclus dans du **tissu conjonctif embryonnaire** (voir Chapitre 4, Tissu conjonctif).

Composants maternel et fœtal

Le placenta est constitué d'un composant maternel et d'un composant fœtal (Figure 23-9). Le **composant maternel** est représenté par la **caduque**. La caduque (ou décidue, Lat. *déciduus*, tombant ; un tissu éliminé à la naissance) correspond à l'endomètre de l'utérus gravide.

On reconnaît à la caduque trois **régions différentes** en fonction de leur situation par rapport à l'embryon :

1. La **caduque basilaire** est le composant maternel du placenta. Les villosités choriales situées en regard de la caduque basilaire sont très développées et forment le **chorion villeux** (chorion chevelu).



Figure 23-12

Ultrastructure de la villosité placentaire

Cytotrophoblaste

Syncytiotrophoblaste

Couche de syncytiotrophoblaste

Couche de cytotrophoblaste

Placenta précoce

Placenta tardif

Le syncytiotrophoblaste est le type cellulaire prédominant

Capillaires sanguins fœtaux

Cellule de Hofbauer

Espace intervilleux

Espace intervilleux

En milieu de grossesse, la barrière placentaire est constituée d'une couche de syncytiotrophoblaste et d'une couche de cytotrophoblaste.

Syncytiotrophoblaste

Syncytiotrophoblaste avec microvillosités apicales

Des **desmosomes** unissent les cellules cytotrophoblastiques entre elles et avec les cellules syncytiotrophoblastiques.

Cytotrophoblaste

Les lipides sont utilisés pour la **stéroïdogenèse**. La synthèse de progestérone, siégeant auparavant dans le corps jaune, est désormais assurée par le placenta (**relais lutéo-placentaire**).

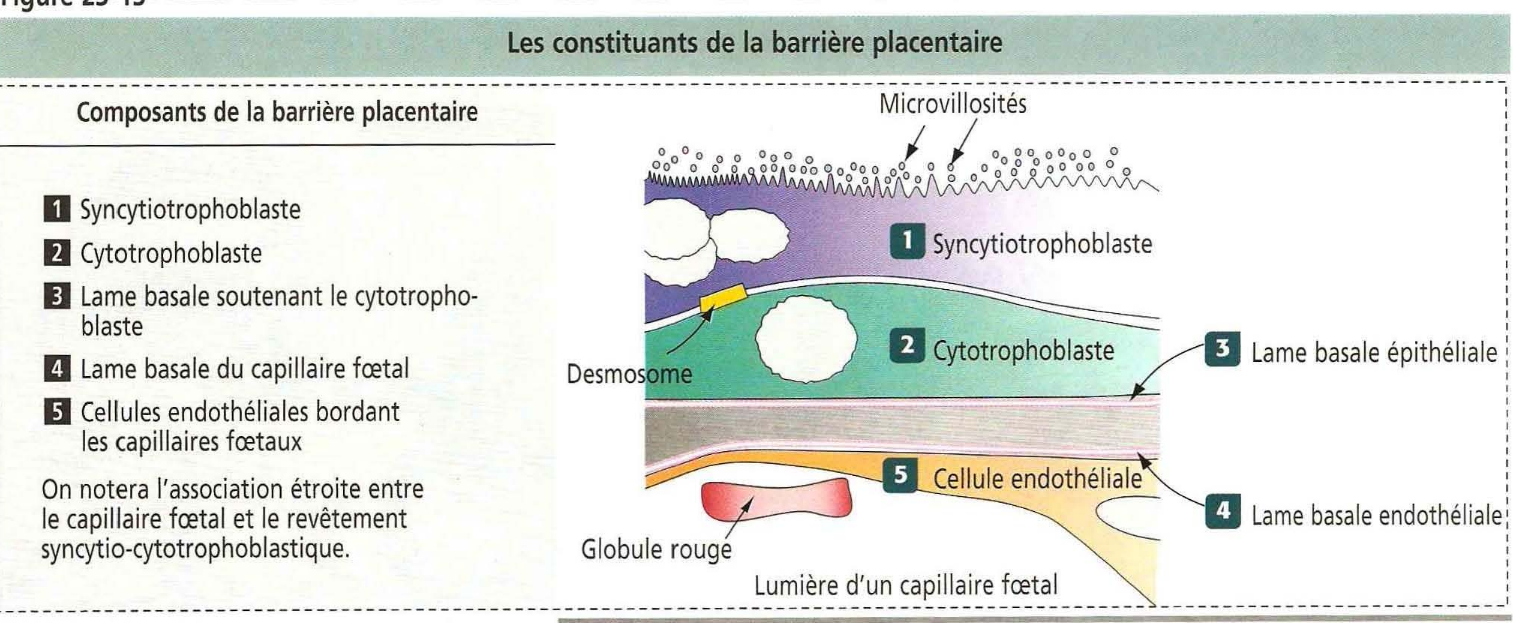
Globule rouge fœtal

Lame basale soutenant le revêtement syncytio-cytotrophoblastique de la villosité

Cytoplasme d'une cellule endothéliale bordant un capillaire fœtal

Micrographies électroniques tirées de (en haut) : Rhodin JAG : An Atlas of Histology. New York, Oxford University, Press, 1975 ; et (en bas) de Weiss L : Cell and Tissue Biology, 6th ed. Baltimore, Urban et Scwharzenberg, 1988.

Figure 23-13



2. La **caduque ovulaire** ou **réfléchie** est la couche superficielle recouvrant l'embryon en développement et sa cavité choriale.

3. La **caduque pariétale** est la portion restante de la caduque bordant la partie de la cavité utérine non occupée par l'embryon.

Le **composant fœtal** est représenté par le **chorion villeux**. Le chorion villeux comprend la **plaque choriale** et les **villosités** dérivées de la **coque cytotrophoblastique**. Les villosités choriales situées en regard de la caduque ovulaire s'atrophient et forment le **chorion lisse**.

L'**espace intervilleux** situé entre les composants maternel et fœtal contient du sang maternel circulant (Figures 23-10 et 23-11). Le sang artériel, provenant de l'ouverture des extrémités des artères spiralées, circule dans l'espace intervilleux et les veines utérines. Un **bouchon de cellules cytotrophoblastiques** et la **contraction de la paroi musculaire lisse** de l'artère contrôlent le flux sanguin.

Circulation sanguine placentaire

La circulation sanguine placentaire possède deux caractéristiques : (1) la **circulation sanguine fœtale est une circulation fermée** (à l'intérieur de vaisseaux sanguins) ; (2) la **circulation sanguine maternelle est une circulation ouverte** (non limitée par des vaisseaux sanguins). Le sang maternel pénètre dans l'espace intervilleux à pression réduite, régulée par le bouchon de cellules cytotrophoblastiques, et le quittent par l'intermédiaire des veines utérines après la réalisation d'échanges avec le sang fœtal dans les ramifications des villosités terminales.

La **veine ombilicale** possède une **limitante élastique sous-endothéliale** ; les **deux artères ombilicales sont dépourvues de limitante élastique** (voir Figure 23-8). La **veine ombilicale transporte 80 % du sang fœtal oxygéné.** Bien que la pression partielle d'oxygène du sang fœtal soit basse (20 à 25 mmHg), une systole cardiaque chassant le sang dans les organes plus puissante, une concentration en hémoglobine plus forte dans les globules rouges fœtaux et une saturation en oxygène plus haute, fournissent au fœtus une oxygénation adéquate.

Les **artères ombilicales rapportent du sang désoxygéné au placenta.**

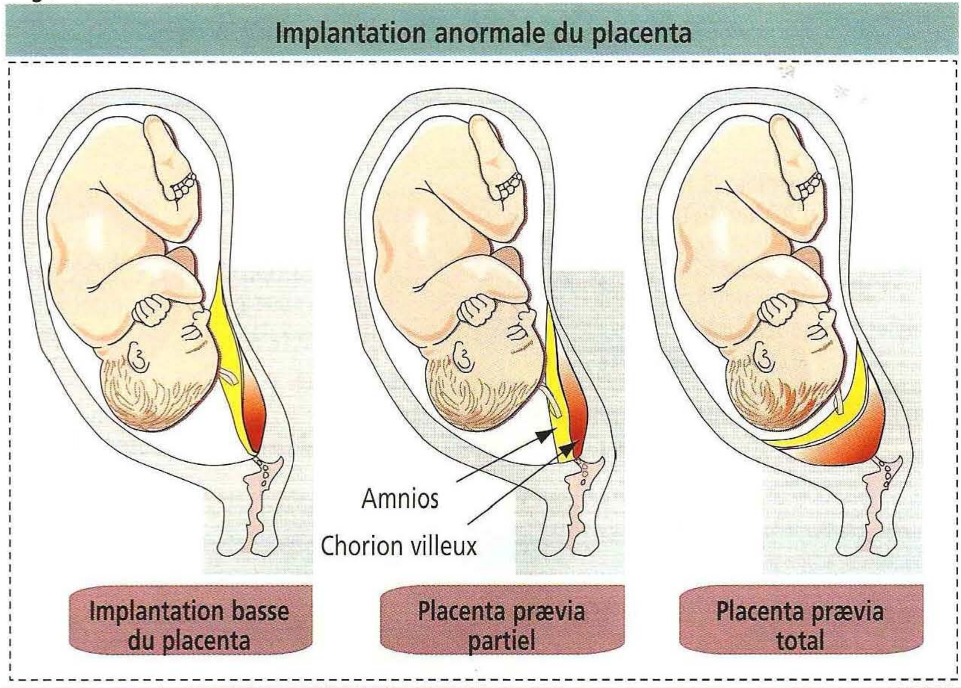
Structure de la villosité placentaire mature

La villosité placentaire est la structure fondamentale impliquée dans les échanges fœto-maternels. Elle naît de la plaque choriale et est formée d'une villosité-souche donnant naissance à des branches villeuses. Chaque villosité possède un **axe de tissu conjonctif mésenchymateux** et des **vaisseaux sanguins fœtaux** (**artérioles** et **capillaires**).

L'axe mésenchymateux contient deux principaux types de cellules (Figures 23-12 et 23-13) :

Figure 23-14

Implantation anormale du placenta



1. Les **cellules mésenchymateuses**, qui se différencient en **fibroblastes**, impliquées dans la synthèse de différents types de collagène (types I, III, V et VI) et de composants de la matrice extracellulaire.

2. Les **cellules de Hofbauer**, cellules phagocytaires prédominant en début de grossesse.

L'axe mésenchymateux est recouvert de deux types de cellules :

1. Les **cellules syncytiotrophoblastiques**, en contact avec le sang maternel dans l'espace intervilleux.

2. Les **cellules cytotrophoblastiques**, sous-jacentes au syncytiotrophoblaste et reposant sur une membrane basale.

Plusieurs caractères structuraux importants définissent le cytotrophoblaste et le syncytiotrophoblaste :

1. **Les cellules cytotrophoblastiques se divisent par mitose** et se différencient en cellules syncytiotrophoblastiques. En revanche, **la cellule syncytiotrophoblastique est une cellule post-mitotique**.

2. Les cellules cytotrophoblastiques sont unies entre elles et au syncytiotrophoblaste sus-jacent par des **desmosomes**.

3. La face apicale du syncytiotrophoblaste contient de nombreuses **microvillosités**.

4. On observe fréquemment des **dépôts de fibrine** à la surface de la villosité dans des régions dépourvues de cellules syncytiotrophoblastiques, avant leur réépithélialisation.

Les vaisseaux fœtaux sont séparés du sang maternel de l'espace intervilleux par la **barrière placentaire** (Figure 23-13) formée par :

1. Les **cellules endothéliales et la lame basale des capillaires sanguins fœtaux.**

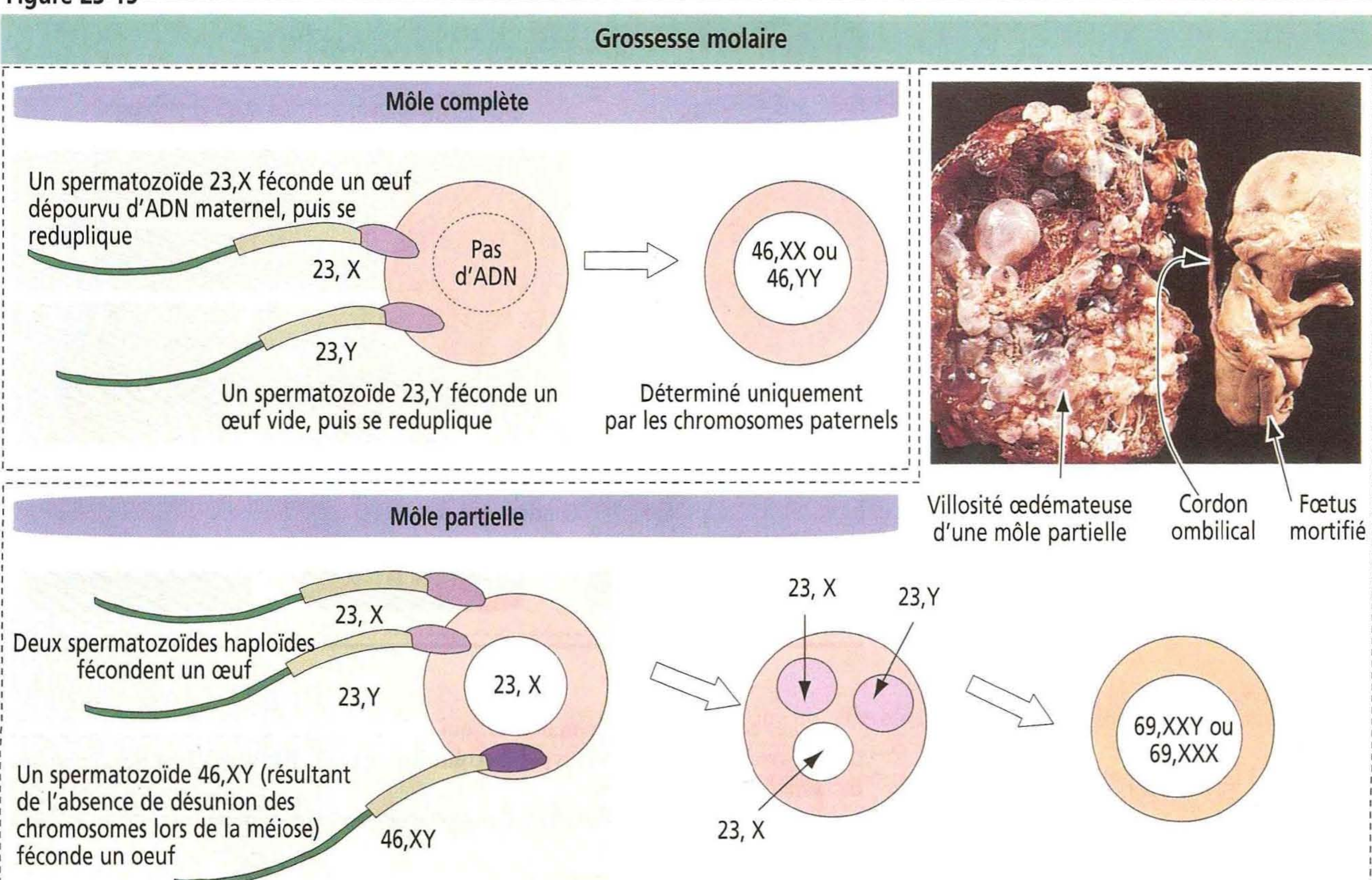
2. Le **cytotrophoblaste** et le **syncytiotrophoblaste** reposant sur une **membrane basale.**

Après le quatrième mois de grossesse, les vaisseaux sanguins fœtaux commencent à se dilater et sont en contact direct avec la lame basale sous-épithéliale. Les cellules cytotrophoblastiques diminuent en nombre et les cellules syncytiotrophoblastiques prédominent. Le tissu conjonctif fœtal de la villosité est moins important dans le placenta mature.

Application clinique : anomalies placentaires
Grossesse ectopique

L'**implantation du blastocyste en dehors de la cavité utérine** est appelée **grossesse ectopique** ou grossesse extra-utérine. Environ 95 % des grossesses ectopiques surviennent dans la trompe (**grossesse tubaire**), principalement dans la région de l'ampoule. Un antécédent de **salpingite**, processus inflammatoire tubaire, est un facteur prédisposant.

Figure 23-15



La **grossesse molaire** (ou **môle hydatiforme**) résulte d'un développement placentaire anormal et appartient au groupe des **maladies trophoblastiques gestationnelles**. La grossesse molaire peut être **complète** ou **partielle**. Une **môle hydatiforme complète** correspond à un syncytiotrophoblaste anormal, le remplacement des villosités normales par des **villosités distendues par l'œdème** et l'absence de membranes fœto-maternelles. Le taux de gonadotrophine chorionique humaine (hCG) est élevé. L'incidence de la transformation maligne d'une môle complète en **choriocarcinome** est d'environ 20 %.

Une **môle hydatiforme partielle** implique un cytotrophoblaste anormal et se caractérise par le remplacement localisé des villosités normales par des villosités hydropiques. On observe généralement des anomalies chromosomiques fœtales, habituellement une triploïdie 69,XXY. La môle complète représente 90 % des grossesses molaires. L'attitude recommandée en présence d'une grossesse molaire est l'élimination rapide du contenu utérin par curetage aspiratif suivi d'un grattage à la curette mousse, et la surveillance régulière du taux sanguin d'hCG.

Photographie tirée de : Damjanov I, Linder J : Pathology A Color Atlas. St. Louis, Mosby, 2000.

La complication majeure est l'hémorragie profuse et la rupture de la paroi tubaire provoquée par l'érosion trophoblastique des vaisseaux sanguins et des couches tissulaires.

Des **douleurs abdominales**, une **aménorrhée** et un **saignement vaginal** chez une femme en période d'activité génitale sont des symptômes évoquant une grossesse tubaire. Le diagnostic rapide et précis d'une grossesse ectopique est indispensable pour réduire le risque de complication ou le risque vital.

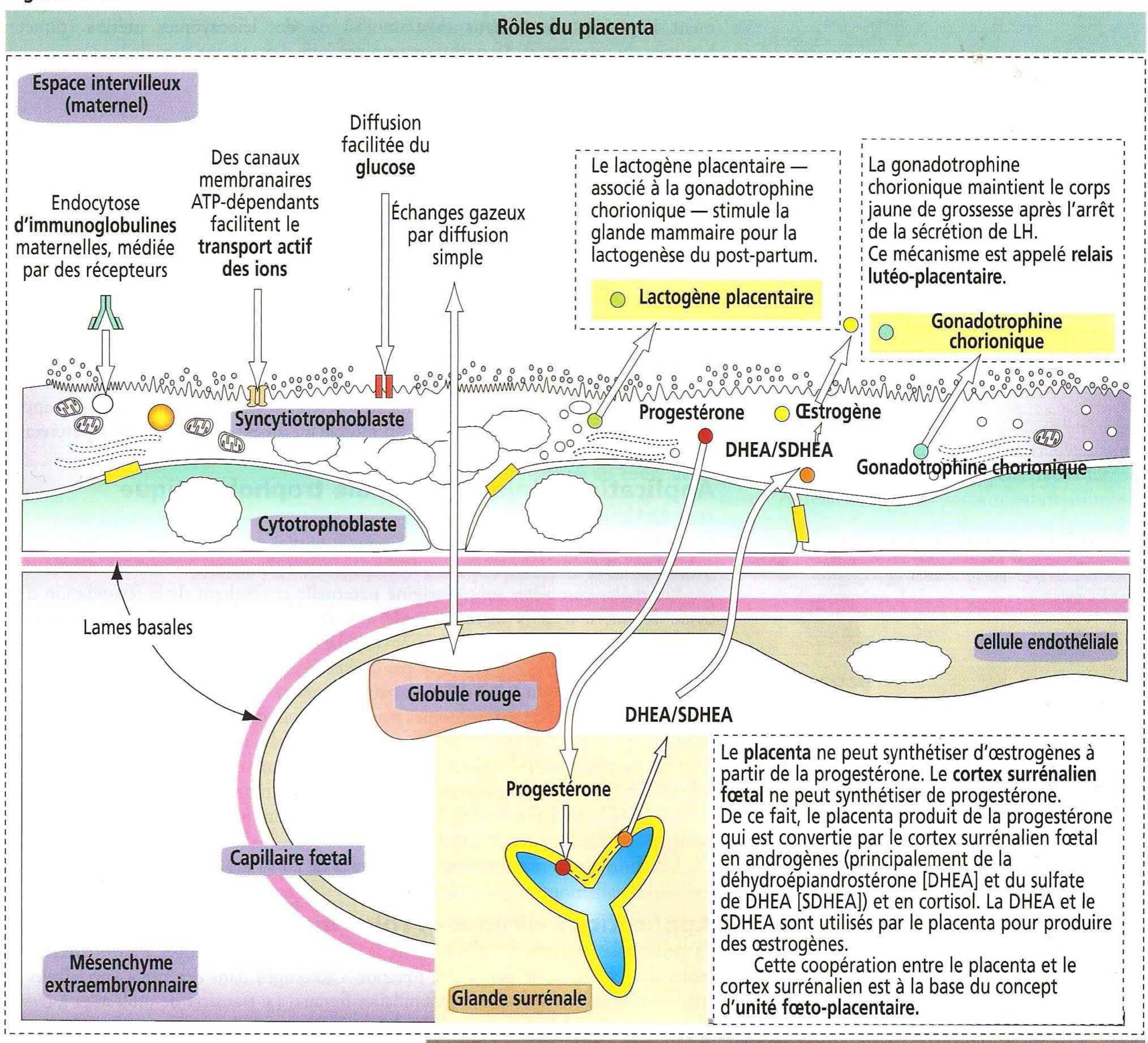
Placenta prævia (deuxième moitié de la grossesse)

L'extension anormale du placenta par dessus ou à proximité de l'orifice interne du canal endocervical est appelée **placenta prævia**. Une anomalie de vascularisation en est l'une des causes possibles.

Il existe trois types de placenta prævia (Figure 23-14) : (1) l'**implantation basse du placenta**, lorsque la **limite externe du placenta est en contact avec l'orifice endocervical interne (placenta prævia marginal)** ; (2) le **placenta prævia partiel**, lorsque **le bord du placenta prævia s'étend au-dessus d'une partie de l'orifice interne** ; et (3) le **placenta prævia complet** lorsque le placenta **recouvre complètement l'orifice cervical interne**.

On observe fréquemment des **hémorragies douloureuses spontanées** provoquées par la séparation partielle du placenta d'avec la partie inférieure de l'utérus et du col, due à des contractions faibles de l'utérus.

Figure 23-16



Décollement placentaire (deuxième moitié de la grossesse)

La **séparation prématurée d'un placenta normalement implanté est appelée décollement placentaire.** Une hémorragie à l'intérieur de la caduque basilaire provoque la séparation prématurée du placenta et un saignement. La séparation du placenta de l'utérus prive le fœtus d'oxygène.

Un **traumatisme**, une **hypertension maternelle** (prééclampsie ou éclampsie), des **troubles de la coagulation** et l'**usage de cocaïne** par la mère sont des causes possibles de décollement placentaire.

Des saignements douloureux spontanés et des contractions utérines en sont des symptômes typiques.

Atonie utérine

La séparation du placenta de l'utérus est provoquée par un clivage au niveau de la caduque basilaire. Après la séparation, le placenta est expulsé par de fortes contractions utérines qui contractent également les artères spiralées du lit vasculaire placentaire pour empêcher les saignements excessifs.

Dans l'**atonie utérine, les contractions des muscles utérins ne sont pas assez puissantes et une hémorragie survient après l'accouchement.**

Les **facteurs prédisposant** à l'atonie utérine sont un **travail anormal**, un **élargissement important de l'utérus** (hydramnios) ou des **léiomyomes utérins** (tumeurs bénignes du myomètre). La perfusion intraveineuse d'**ocytocine** stimule les contractions utérines et diminue le risque d'atonie utérine.

Placenta accreta

Le placenta peut être retenu dans la cavité utérine lorsque le processus de clivage ou d'expulsion est incomplet. Après son expulsion, chaque placenta doit être inspecté pour **détecter des cotylédons manquants** qui peuvent rester à l'intérieur de l'utérus. Lorsque du tissu placentaire reste dans l'utérus, les contractions utérines sont déficientes et on observe un saignement excessif. Un curetage par aspiration permet d'éliminer le tissu résiduel.

La séparation du placenta de l'utérus peut être incomplète **lorsque les villosités placentaires pénètrent profondément dans la paroi utérine** pour former un **placenta accreta**. On n'observe pas de séparation du placenta lorsque l'attachement anormal concerne le placenta dans sa totalité.

L'attachement anormal du placenta au revêtement superficiel de l'utérus est appelé **placenta increta**. L'invasion extensive du muscle utérin est appelée **placenta percreta**.

Application clinique : maladie trophoblastique gestationnelle

La **môle hydatiforme** désigne le remplacement partiel ou total du tissu trophoblastique normal par des villosités dilatées ou hydropiques (oedémateuses).

Les môles complètes sont d'**origine paternelle** et résultent de la fécondation d'un ovule dépourvu d'ADN maternel (vide) par un spermatozoïde haploïde qui se reduplique à l'intérieur de l'œuf (Figure 23-15). Le caryotype le plus fréquent d'une môle complète est 46,XX, et on n'observe pas de fœtus.

Le fœtus d'une môle partielle est habituellement de caryotype 69,XXY (triploïde) constitué d'une série de chromosomes maternels haploïdes (23,X) et deux séries de chromosomes paternels haploïdes (46,XY ; dérivant de l'absence de désunion méiotique ou de deux spermatozoïdes haploïdes fécondants). Un taux extrêmement élevé d'hCG est retrouvé chez les patientes porteuses d'une môle hydatiforme. La persistance d'un taux élevé d'hCG après l'élimination initiale du contenu intra-utérin impose un traitement complémentaire.

Un **choriocarcinome** est observé dans près de 20 % des cas de grossesses molaires.

Applications cliniques : rôles du placenta

La principale fonction du placenta est la régulation des échanges fœto-maternels de molécules, d'ions et de gaz. Cette fonction s'accomplit dans des zones spécialisées du syncytiotrophoblaste proches des capillaires fœtaux. Le transfert de molécules à travers la barrière placentaire peut suivre des voies intercellulaires et transcellulaires. La Figure 23-16 illustre les principaux aspects fonctionnels du placenta d'intérêt clinique et physiologique.

Échanges gazeux

L'oxygène, le dioxyde de carbone et le monoxyde de carbone s'échangent à travers le placenta par **diffusion simple**. L'utilisation d'anesthésiques comme l'oxyde nitreux (utilisé dans les soins dentaires) doit être proscrite au cours de la grossesse.

Transfert d'immunoglobulines maternelles

Les anticorps maternels, principalement les **IgG**, sont captés par le syncytiotrophoblaste puis transportées jusqu'aux capillaires fœtaux, transmettant au fœtus une **immunité passive**. Les molécules d'**IgM**, plus volumineuses, ne peuvent traverser la barrière placentaire.

Iso-immunisation Rhésus (antigène D)

Des anticorps maternels dirigés contre l'antigène D (présent dans le système Rh des globules rouges fœtaux) provoquent une maladie hémolytique (**érythroblastose fœtale**). Le fœtus est Rh-positif (Rh antigène D reçu du père) mais sa mère ne possède pas l'antigène D (elle est Rh-négative). L'**iso-immunisation** correspond à l'exposition et à la sensibilisation maternelles vis-à-vis des globules rouges fœtaux Rh+, principalement au cours de la délivrance. Lors d'une grossesse ultérieure, les anticorps anti-D (IgG) traver-

sent le placenta et provoquent l'hémolyse des globules rouges du fœtus (voir Chapitre 6, Sang et hématopoïèse).

Production d'hormones stéroïdiennes : l'unité fœto-placentaire

Le placenta peut synthétiser de la progestérone mais est dépourvu d'activité 17-hydroxylasique pour synthétiser les œstrogènes à partir de la progestérone. Le cortex surrénalien fœtal ne peut synthétiser de progestérone. Une coopération fœto-maternelle — appelée **unité fœto-placentaire** — permet le transport de la progestérone placentaire dans le cortex surrénalien et sa conversion en déhydroépiandrostérone (DHEA) qui peut se sulfater pour donner le sulfate de DHEA (SDHEA). Lorsque la DHEA et le SDHEA sont transportés dans le syncytiotrophoblaste, leur conversion en œstrone (E_1) et en œstradiol (E_2) peut se produire. La DHEA peut être hydroxylée dans le foie et servir de substrat pour la synthèse d'œstriol (E_3) par le syncytiotrophoblaste.

Production d'hormones protéiques : le relais lutéo-placentaire

La **gonadotrophine chorionique**, à la place de l'**hormone lutéinisante maternelle**, maintient le **corps jaune** au cours de la grossesse. Cette transition est appelée **relais lutéo-placentaire**. Le **lactogène placentaire** (également appelé somatomammotropine chorionique) stimule la croissance fœtale et prépare la glande mammaire à la lactation. Le lactogène placentaire possède un **effet diabétogène** en augmentant la résistance des tissus périphériques et du foie aux effets de l'**insuline**. La grossesse se caractérise par une **hyperglycémie**, une **hyperinsulinémie** et une **diminution de la réponse tissulaire à l'insuline** chez la mère.

Transport actif d'ions et de glucose

Le **transport ionique** est médié par un mécanisme adénosine triphosphate (ATP)-dépendant. Le **glucose** pénètre dans le placenta par diffusion facilitée en utilisant un transporteur de glucose. La glycémie fœtale dépend de la glycémie maternelle, sans action de l'insuline maternelle sur le fœtus.

Syndrome d'alcoolisme fœtal

L'ingestion excessive d'alcool au cours de la grossesse provoque chez le fœtus un **retard mental** et des **anomalies crâniofaciales**. L'alcool peut traverser le placenta et la barrière fœtale hémo-placentaire, provoquant une toxicité directe. Un métabolite de l'alcool, l'**acétaldéhyde**, est responsable d'une toxicité indirecte.

Agents infectieux

Le virus de la rubéole, le cytomégalovirus, l'herpès simplex virus, le toxoplasme, le tréponème pâle (agent de la syphilis) et le virus HIV-1 sont des agents infectieux potentiels pour le fœtus. L'infection virale **rubéolique** survenant au cours du premier trimestre de la grossesse peut provoquer un avortement spontané ou un **syndrome rubéolique congénital** (cardiopathie fœtale congénitale, retard mental, surdité et cataracte).

Lactation

La glande mammaire

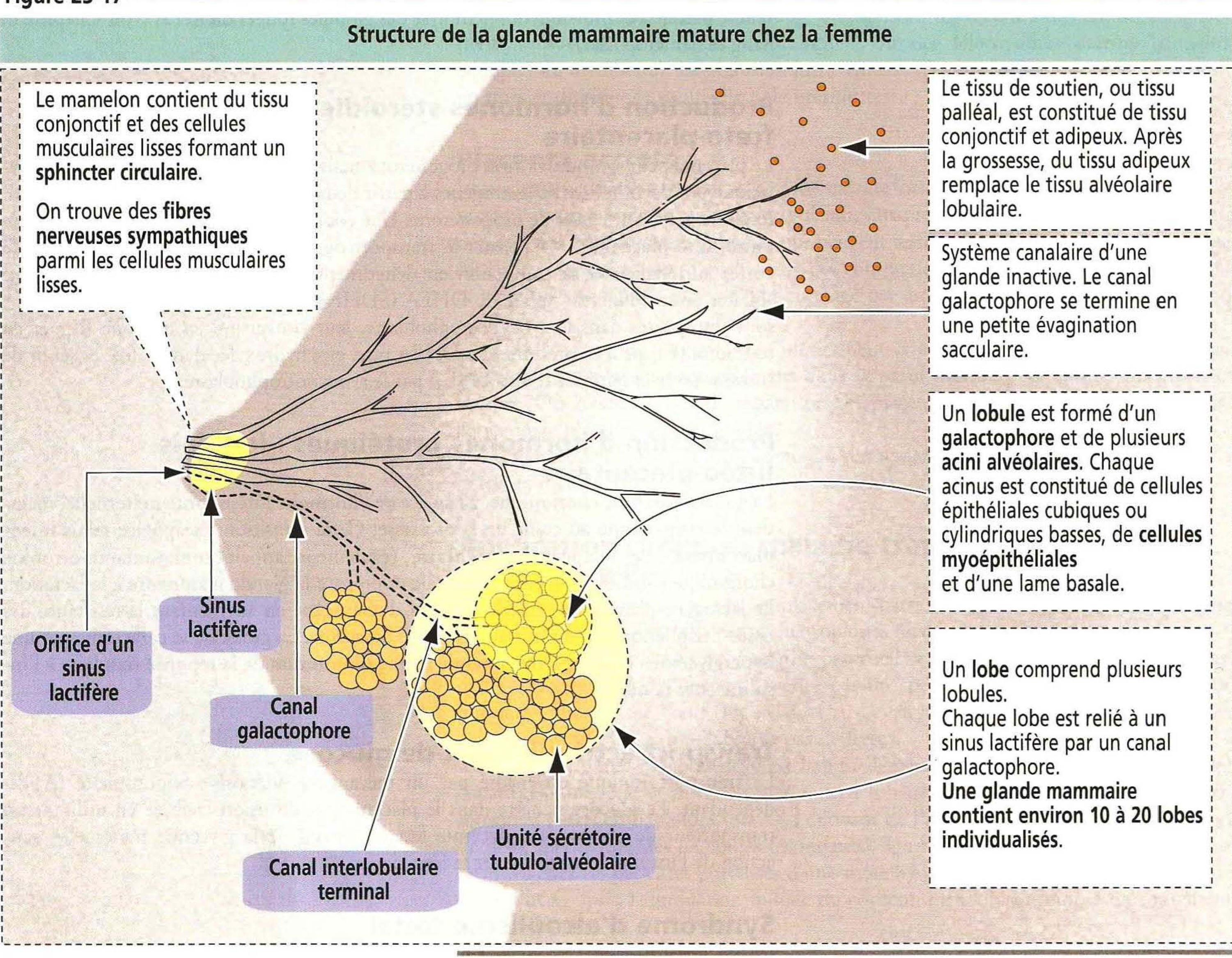
Le sein, ou glande mammaire, se développe en profondeur sous forme d'une annexe profonde de l'épiderme. Le **mamelon** est entouré par l'**aréole**, un tissu cutané modifié contenant d'abondantes glandes sébacées. Environ 15 à 20 **canaux galactophores** s'ouvrent au sommet du mamelon à travers des **sinus lactifères** individuels. **Dans la glande mammaire en lactation, chaque canal galactophore draine un lobe.** Le mamelon contient du tissu conjonctif et des cellules musculaires lisses, formant un **sphincter circulaire**.

Structure de la glande mammaire

Comme la plupart des glandes composées, la glande mammaire est formée d'un **système canalaire**, de **lobes** et de **lobules** (Figures 23-17 et 23-18).

Chaque lobe contient un **canal galactophore** ramifié qui s'étend dans le **tissu fibro-adipeux** du sein. Chaque galactophore est bordé par un **épithélium cylindrique** ou

Figure 23-17



cubique et une couche externe discontinue de **cellules myoépithéliales**. Chaque canal est entouré d'un tissu conjonctif lâche et d'un réseau de capillaires.

À l'**état de repos**, **en dehors de la grossesse**, la glande mammaire est constituée de canaux galactophores se terminant pour chacun d'eux dans un groupe d'évaginations sacculaires aveugles (voir Figure 23-18).

Au cours de la **grossesse**, les canaux se ramifient et se terminent dans des amas de saccules (alvéoles ou acini) formant un **lobule**. Chaque lobule est constitué de différentes **unités sécrétoires tubulo-acineuses**. Un **lobe** est formé d'un groupe de lobules drainés par un **canal galactophore**. **Pendant la grossesse, les lobules et les lobes sont à leur état de développement maximal.**

Développement de la glande mammaire

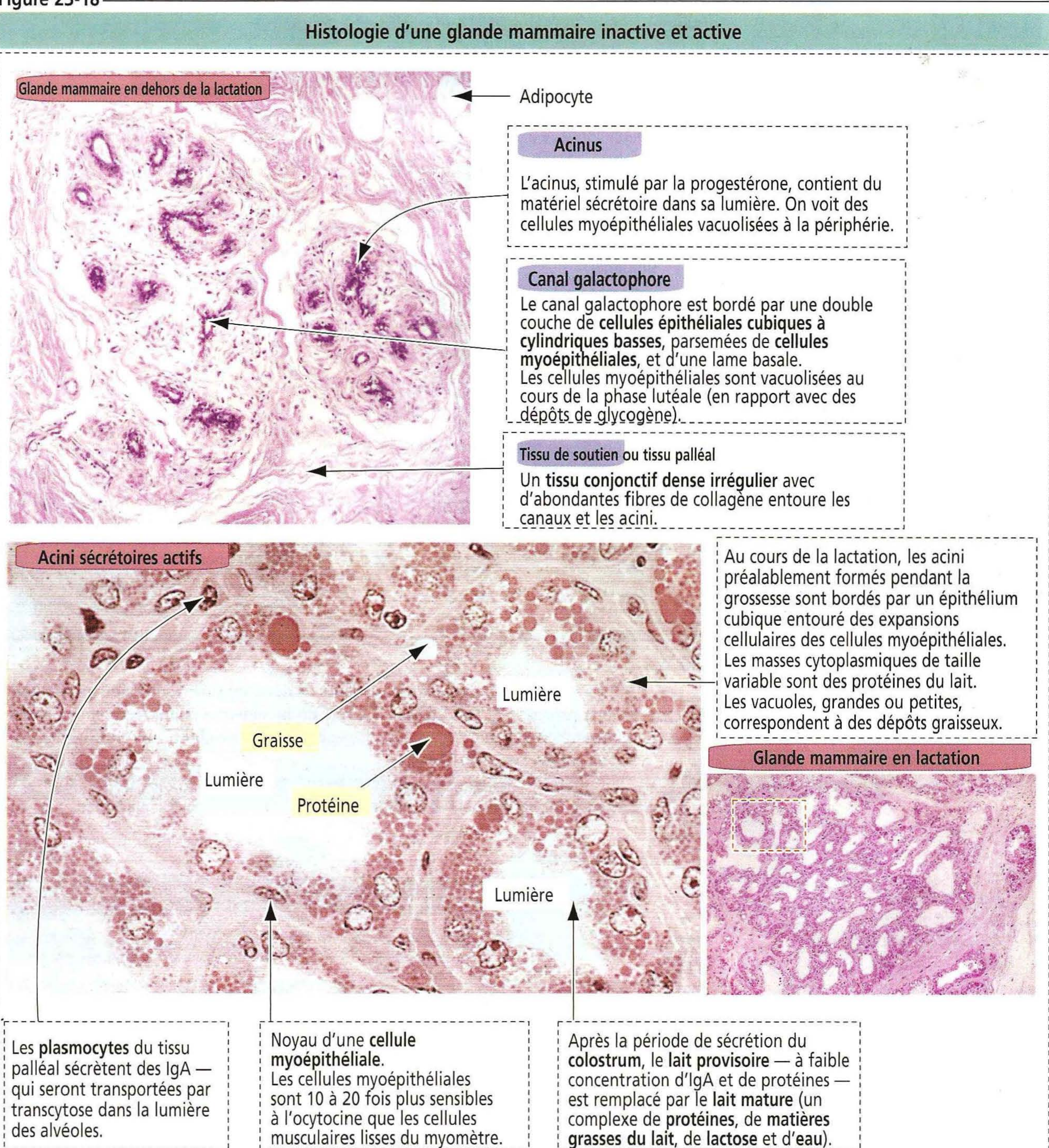
La **prolactine maternelle** et les **œstrogènes** et la **progestérone placentaires** stimulent le développement de la glande mammaire. Ce développement implique des interactions épithélio-mésenchymateuses et comprend deux phases (Figure 23-19) : (1) la formation du **mamelon** et (2) le développement de la glande mammaire.

Le mamelon est visible à partir de la 6e semaine sous forme d'une accumulation de cellules épithéliales ectodermiques le long de la **ligne** ou **crête mamelonnaire** (s'étendant du creux axillaire au creux inguinal), formant une dépression, le **mamelon inversé**. Après la naissance, la région du mamelon fait saillie et l'aréole se surélève du fait du développement des **glandes aréolaires** autour du mamelon.

Au cours du développement de la glande mammaire proprement dite, un bourgeon cellulaire épithélial ectodermique, le **bourgeon mammaire**, pénètre dans le mésoderme sous-jacent et les bourgeons épithéliaux éclosent au cours du premier trimestre en donnant naissance à 15 à 25 **cordons mammaires** épithéliaux pleins. Au cours du deuxième trimestre, les cordons mammaires se creusent, et les alvéoles se développent à

Figure 23-18

Histologie d'une glande mammaire inactive et active

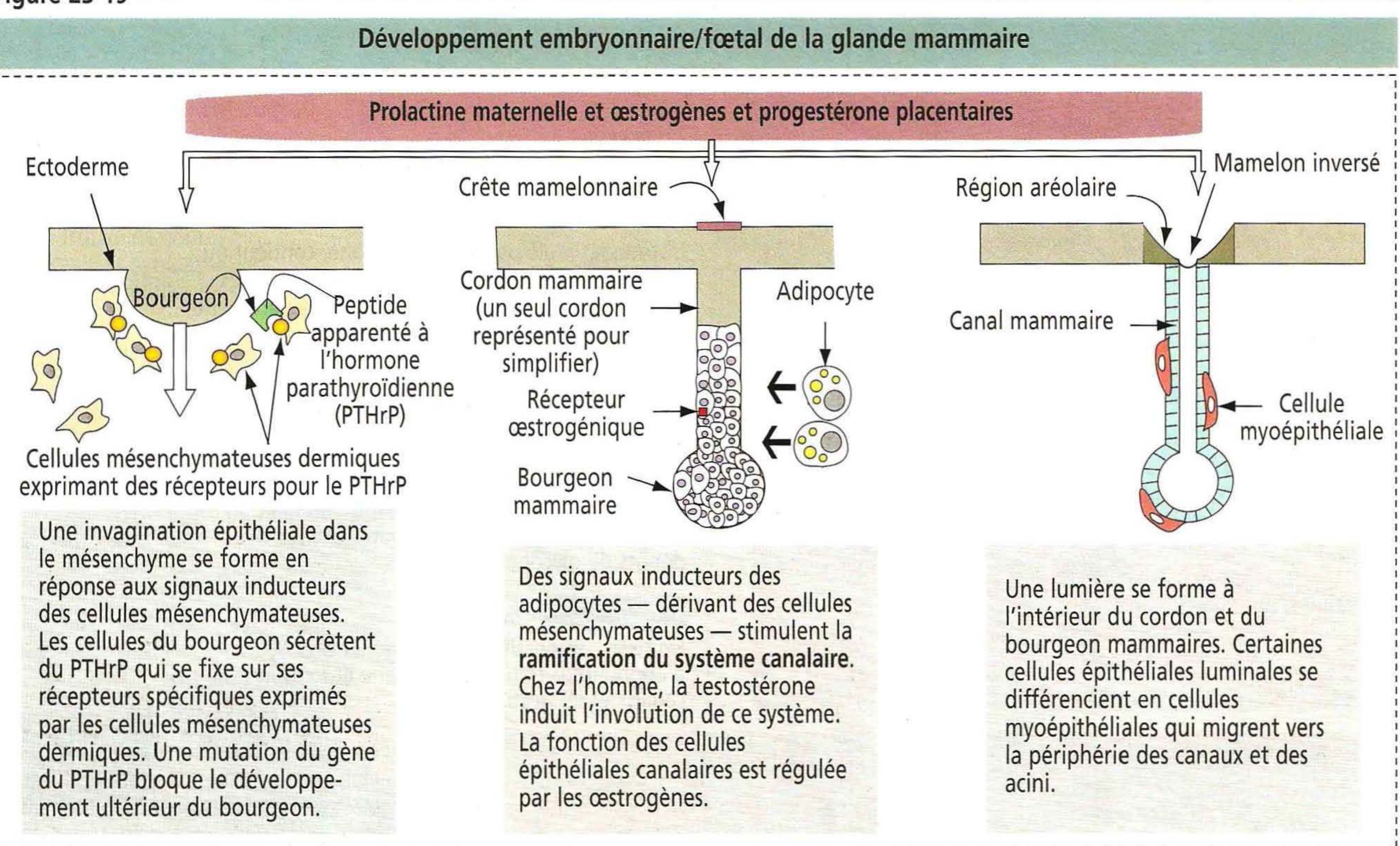


la fin du troisième trimestre (Figure 23-20). Les **canaux mammaires** deviennent les **canaux galactophores.**

Le mésoderme se différencie en un tissu conjonctif et adipeux, ainsi qu'en muscle lisse au niveau du mamelon. Certaines **cellules épithéliales luminales des canaux et des alvéoles sont les précurseurs des cellules myoépithéliales** qui migrent vers la région basale de l'épithélium de revêtement. La transformation épithéliale-myoépithéliale survient également dans la glande mammaire mature.

L'épithélium des galactophores des glandes mammaires de nouveau-nés peut répondre aux hormones maternelles et produire une sécrétion contenant de l'α-lactalbumine, de la graisse et des leucocytes. Cette sécrétion est appelée « lait de sorcière ». Dans la plupart des cas, le simple système canalaire mammaire embryo-fœtal reste inchangé chez l'enfant jusqu'au début de la puberté.

Figure 23-19



Chez le **fœtus mâle**, le système canalaire en développement subit une **involution du fait de la présence de testostérone**. Le rôle du mésoderme et des récepteurs à la testostérone est bien mis en évidence dans le **syndrome d'insensibilité aux androgènes** (**testicule féminisant** ; voir plus loin).

À la **puberté**, les **œstrogènes** circulants (en présence de prolactine) stimulent le développement des **galactophores** et l'hypertrophie du **tissu adipeux** environnant.

Figure 23-20

La glande mammaire à la puberté et pendant la grossesse

Puberté

Œstrogènes, progestérone et prolactine

Aréole
Mamelon
Canal galactophore
Peau
Bourgeons alvéolaires
Les **œstrogènes** stimulent le développement des canaux.

Les bourgeons alvéolaires se développent sous l'influence de la **progestérone**. Les bourgeons anciens régressent puis disparaissent.

Grossesse

Prolactine et hormones placentaires

Lobule
Graisse

Du tissu alvéolaire lobulaire se développe aux extrémités des galactophores ramifiés sous la stimulation de la prolactine maternelle et du lactogène, des œstrogènes et de la progestérone placentaires.

Les cellules épithéliales bordant les galactophores contiennent des **récepteurs œstrogéniques** cytosoliques et nucléaires. La **progestérone** stimule la formation de nouveaux bourgeons alvéolaires, remplaçant les anciens bourgeons en régression, qui disparaissent ultérieurement en fin de cycle menstruel. Ces modifications cycliques s'observent à chaque cycle.

Au cours de la **grossesse**, la prolactine et le lactogène placentaire, en présence d'œstrogènes, de progestérone et de facteurs de croissance, stimulent le **développement des galactophores** et **des alvéoles sécrétoires** aux extrémités des canaux ramifiés.

Pendant la **lactation**, le système canalaire galactophorique et le tissu alvéolaire lobulaire sont à leur stade maximal de développement et d'activité (voir Figure 23-20). La **prolactine** stimule la sécrétion des **cellules alvéolaires**.

Phénomène de succion pendant la lactation

Un **stimulus nerveux** au niveau du mamelon résultant de la **succion** détermine :

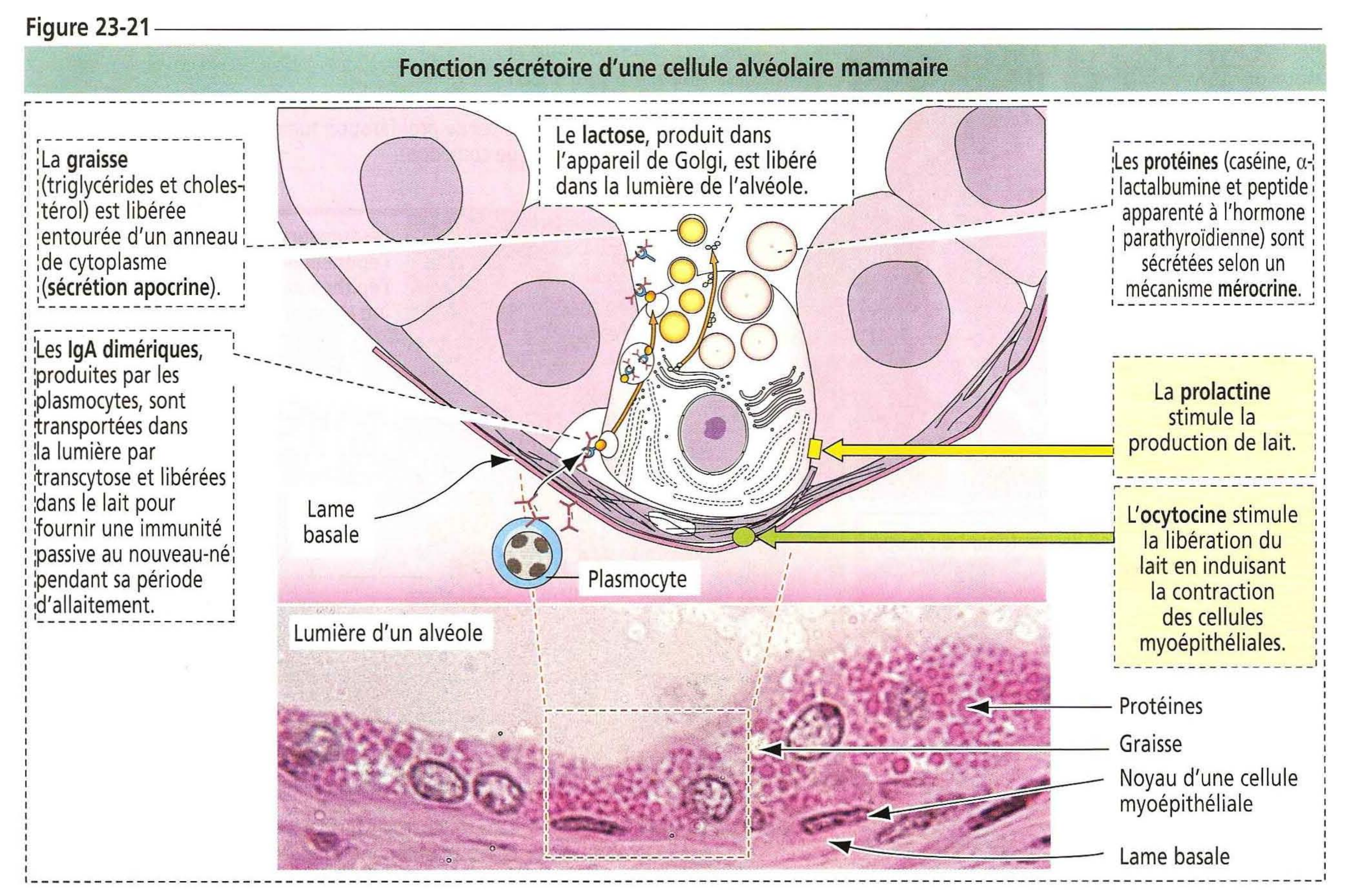
1. l'éjection de lait due à la stimulation de l'ocytocine. Cette dernière provoque la contraction des cellules myoépithéliales entourant les alvéoles.
2. l'inhibition de la sécrétion du **facteur de libération de l'hormone lutéinisante** par l'hypothalamus, résultant de l'**arrêt provisoire de l'ovulation**.

Le lait contient (Figure 23-21) :

1. des **protéines** (**caséine**, **α-lactalbumine** et de grandes quantités de **peptide apparenté à l'hormone parathyroïdienne** [PTHrP]), sécrétés sur le **mode mérocrine**.
2. des **lipides** (**triglycérides** et **cholestérol**) libérés par **sécrétion apocrine**.
3. des **sucres** (**lactose**, en particulier, produit dans l'appareil de Golgi à partir de glucose et d'uridine diphosphogalactose).

En outre, des **plasmocytes** présents dans le tissu de soutien entourant le tissu alvéolaire sécrètent des **dimères d'IgA**. Ces derniers sont captés par les cellules alvéolaires et transportés jusqu'à leur lumière selon un mécanisme analogue à celui décrit dans le Chapitre 16, Partie inférieure du tube digestif.

Figure 23-21



Après la période d'allaitement, la sécrétion de prolactine diminue, les alvéoles mammaires régressent et le système canalaire galactophorique retourne à son état initial pendant plusieurs mois.

Application clinique : syndrome d'insensibilité aux androgènes

Dans cette maladie génétique, les sujets génétiquement masculins (XY) sont dépourvus de **récepteur de la testostérone** codé par un gène du chromosome X.

Chez l'**homme normal**, les canaux galactophores subissent une involution due à un **mécanisme inducteur** régulé par le **mésenchyme mammaire**. En l'absence de testostérone ou de récepteurs androgéniques fonctionnels, comme dans le syndrome d'insensibilité aux androgènes, les galactophores se développent comme chez une femme.

Application clinique : maladies bénignes du sein et cancer

Chacun des tissus de la glande mammaire (tissu conjonctif, canaux et acini) peut être à l'origine d'une pathologie tumorale. Le cancer du sein est le site le plus fréquent de cancer chez la femme.

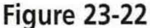


Figure 23-22

Site d'origine et aspects histologiques des principaux types de cancer du sein

La **maladie de Paget du mamelon** s'étend à partir des galactophores du mamelon dans le tissu cutané mamelonnaire et aréolaire adjacent. Les cellules cancéreuses — appelées **cellules de Paget** — envahissent l'épiderme.

Le **carcinome intracanalaire** est formé de cellules cancéreuses proliférant à l'intérieur des galactophores. Les sites de prolifération tumorale peuvent être centrés par une zone de nécrose (à type de comédon).

Les tumeurs mammaires naissent de l'épithélium canalaire (90 %) ou de l'épithélium alvéolo-canalaire intralobulaire (10 %).

Le **carcinome intralobulaire** naît dans les ductules terminaux du galactophore et les acini alvéolaires. On observe des cellules contenant du mucus.

Parmi les maladies bénignes du sein, les **modifications fibrokystiques** (mastose fibrokystique) sont les plus fréquentes entre 20 et 40 ans. Des déséquilibres hormonaux sont associés à ces modifications fibrokystiques. Elles se caractérisent par une prolifération du tissu conjonctif et une déformation kystique des canaux. Les douleurs (**mastodynies**) ont tendance à se manifester de façon cyclique, parallèlement à la croissance rapide des kystes.

Le **fibroadénome**, seconde forme la plus fréquente de maladie mammaire bénigne, survient chez la femme jeune (20 à 30 ans). Les fibroadénomes sont des proliférations bénignes à double composante épithéliale et conjonctive, à croissance lente et sont en général indolores.

La **gynécomastie**, augmentation de volume du **sein chez l'homme**, est due à une modification de l'équilibre entre les œstrogènes du cortex surrénalien et les androgènes testiculaires. On peut l'observer au cours d'une **cirrhose** puisque le foie est responsable de la dégradation des œstrogènes. La gynécomastie est un signe clinique typique du **syndrome de Klinefelter** (47,XXY).

Environ 80 % des **cancers du sein** prennent leur origine dans le revêtement épithélial des canaux galactophores (Figure 23-22). **Les cellules épithéliales bordant les galactophores possèdent des récepteurs œstrogéniques et 50 à 85 % des tumeurs mammaires expriment des récepteurs aux œstrogènes.**

Il existe **deux types de récepteurs œstrogéniques, α et β**. Le récepteur α possède une affinité pour les œstrogènes supérieure à celle du récepteur β. Ce dernier joue le rôle d'un régulateur physiologique du récepteur α. L'expression du récepteur α est supérieure à celle du récepteur β dans les tumeurs infiltrantes par rapport au tissu mammaire normal. Ceci suggère que l'équilibre entre les récepteurs est important dans la détermination de la sensibilité du tissu aux œstrogènes et du risque relatif de développement d'une tumeur mammaire. Un grand nombre de tumeurs œstrogéno-dépendantes régressent après un traitement par un anti-œstrogène (**tamoxifène**).

L'héritage familial de deux gènes autosomiques dominants, ***BRCA1*** et ***BRCA2***, a été mis en évidence chez 20 à 30 % des patientes atteintes d'un cancer du sein. *BRCA1* et *BRCA2* codent pour des **protéines suppresseurs de tumeurs** interagissant avec d'autres protéines nucléaires. Le *BRCA1* de type sauvage peut supprimer les voies de transcription œstrogéno-dépendantes liées à la prolifération des cellules épithéliales de la glande mammaire. Une mutation de *BRCA1* peut entraîner la perte de cette capacité, favorisant la tumorogenèse. Les femmes porteuses de mutations de *BRCA1* et de *BRCA2* ont un risque plus important de développer un cancer infiltrant du sein ou de l'ovaire au cours de leur vie. Il a été prouvé que **la mastectomie totale bilatérale prophylactique** réduit de façon importante l'incidence du cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation de *BRCA1* ou de *BRCA2*.

L'hormonothérapie substitutive par les œstrogènes chez la femme **ménopausée** a été soupçonnée d'augmenter le risque de cancer du sein. **Avant la ménopause**, les ovaires sont la source principale d'œstrogènes. **Après la ménopause**, les œstrogènes proviennent principalement de l'**aromatisation** des androgènes surrénaliens (voir La surrénale, dans le Chapitre 19, Glandes endocrines) et ovariens dans le foie, le muscle et le tissu adipeux.

La glande mammaire possède un riche réseau sanguin et lymphatique favorisant la dissémination métastatique. La présence d'adénopathies axillaires métastatiques est le facteur pronostique le plus important.

INDEX

A

B

C

N

O

S

T

U

V

Z

HISTOLOGIE ET BIOLOGIE CELLULAIRE

Une introduction à l'anatomie pathologique

• KIERSZENBAUM •

Puisqu'une image vaut mieux qu'une centaine de mots, *Histologie et biologie cellulaire – Une introduction à l'anatomie pathologique* repose essentiellement sur des illustrations pour aider les étudiants à acquérir les clés de la compréhension de l'histologie et de la biologie cellulaire. La présentation du texte est concise puisque plus de 650 illustrations en couleurs, attrayantes, permettent de mettre en évidence, de façon efficace, chacun des aspects essentiels de la structure, de la fonction et également du dysfonctionnement d'une cellule !

Tout au long de l'ouvrage, l'histologie normale est corrélée à la biologie cellulaire et moléculaire, à l'anatomie pathologique et à ses applications cliniques. Ces corrélations démontrent le caractère essentiel des données de cet ouvrage dans la compréhension de la physiopathologie.

Histologie et biologie cellulaire – Une introduction à l'anatomie pathologique recouvre l'ensemble des informations nécessaires à la préparation des examens, notamment au cours des premiers cycles des études médicales. Et il constitue une approche illustrée unique, d'utilisation aisée, permettant de rendre des principes complexes faciles à comprendre et à mémoriser.

Abraham L. KIERSZENBAUM est professeur et président du Département de Biologie de la cellule et des Sciences anatomiques de la *Sophie Davis School of Biomedical Education, City University of New York*, États-Unis.

Pierre VALIDIRE dirige le Département d'Anatomie pathologique de l'Institut Mutualiste Montsouris à Paris. Il fut également médecin spécialiste de l'Institut Curie à Paris.

Patricia VALIDIRE-CHARPY, médecin biologiste, est attachée au Service d'Hématologie clinique de l'Institut Curie à Paris.



KIERSZENBAUM
ISBN 2-8041-4910-2